

**PSORIASIS PUSTULOSA**  
**GENERALISATA ( V . ZUMBUSCH ) -**  
**HEUTE**

**DOROTHY BERTHOLD**

**1986**



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554620\\_0006](https://archive.org/details/IA41554620_0006)

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München  
Vorstand Prof.Dr.Dr.h.c.O.Braun-Falco

PSORIASIS PUSTULOSA GENERALISATA (V.ZUMBUSCH)- HEUTE

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Dorothy Berthold  
aus  
München  
Jahr  
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.Dr.h.c. O.Braun-Falco

Mitberichterstatter: Prof.Dr.J.Eigler  
Prof.Dr.H.Rabes

Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiter: Dr.A. Galosi , Dr.T. Ruzicka

Dekan: Prof.Dr. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Dezember 1986

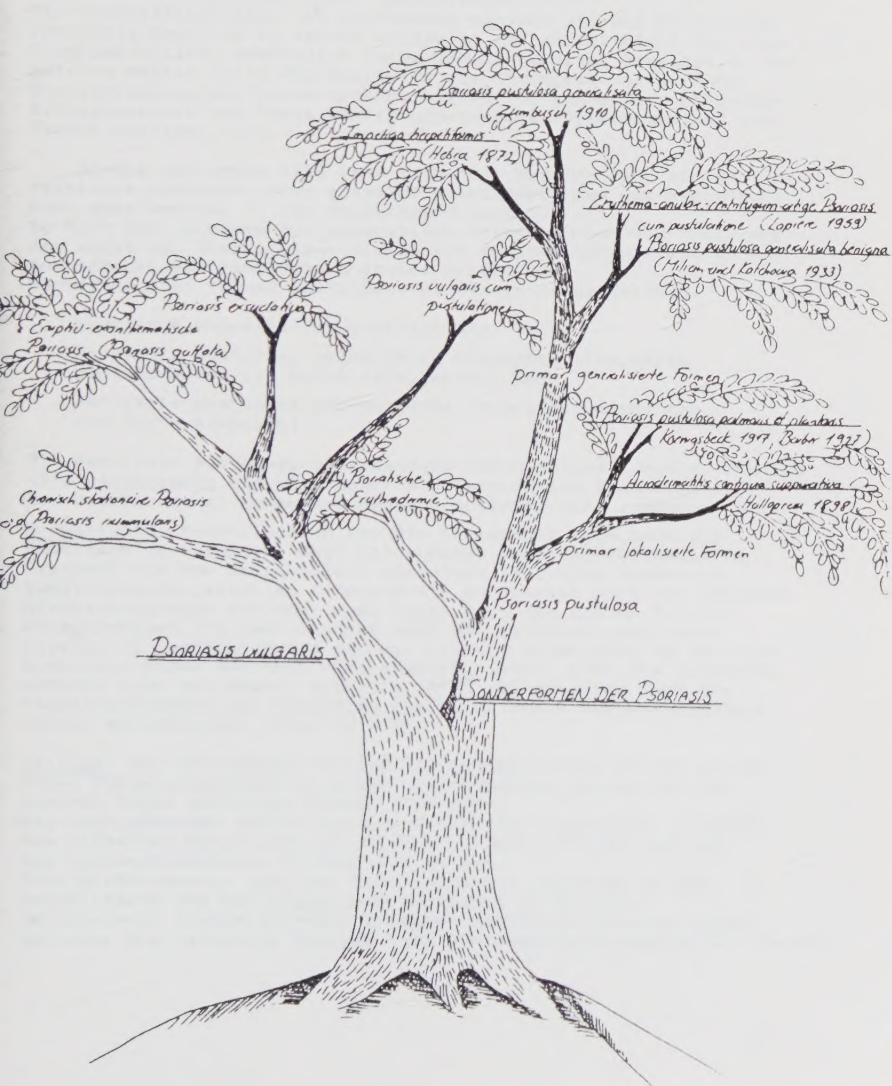
Für meinen Mann



| INHALTSVERZEICHNIS                                        | Seite |
|-----------------------------------------------------------|-------|
| Einleitung                                                | 1-3   |
| 1. <u>Geschichte und Literaturübersicht</u>               |       |
| 1.1. Impetigo herpetiformis (Hebra)                       | 4     |
| 1.2. Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)      | 5     |
| 1.3. Psoriasis pustulosa generalisata (v. Zumbusch)       | 6     |
| 1.3.1. Morphologie                                        | 7-15  |
| 1.3.1.1. Psoriasis pustulosa generalisata (v. Zumbusch)   | 7     |
| 1.3.1.2. Sonderformen                                     | 8-13  |
| 1.3.1.3. Nagelerkrankung                                  | 13    |
| 1.3.1.4. Haarausfall bei Psoriasis pustulosa generalisata | 14    |
| 1.3.1.5. Schleimhautbeteiligung                           | 14    |
| 1.3.2. Klinischer Verlauf                                 | 15-20 |
| 1.3.2.1. Psoriasis pustulosa generalisata (v. Zumbusch)   | 15    |
| 1.3.2.2. Sonderformen                                     | 17    |
| 1.3.2.3. Komplikationen und Begleiterkrankungen           | 17-20 |
| 1.3.2.4. Prognose                                         | 20    |
| 1.3.3. Auslösende Faktoren (Provokationsfaktoren)         | 20-24 |
| 1.3.3.1. Medikamente                                      | 21    |
| 1.3.3.2. Infektionskrankheiten                            | 22    |
| 1.3.3.3. Hypokalzämie und Schwangerschaft                 | 23    |
| 1.3.3.4. Andere auslösende Faktoren                       | 24    |
| 1.3.4. Histologische Befunde                              | 24-26 |
| 1.3.4.1. Immunhistopathologie                             | 27    |
| 1.3.5. Therapie                                           | 27-36 |
| 1.3.5.1. Ältere Therapieformen                            | 27    |
| 1.3.5.2. Antibiotika                                      | 28    |
| 1.3.5.3. Sulfapyridin und Sulfone                         | 28    |
| 1.3.5.4. Glukokortikosteroide                             | 29    |
| 1.3.5.5. Methotrexat                                      | 30    |
| 1.3.5.6. Hydroxyharnstoff                                 | 31    |
| 1.3.5.7. Photochemotherapie                               | 31-33 |
| 1.3.5.8. Aromatische Retinoide                            | 33-36 |

## II

|            |                                                                                                                                   |         |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 2.         | <u>Zusammenfassende Darstellung der eigenen Kasuistik</u>                                                                         | Seite:  |
|            | ( 18 Patienten )                                                                                                                  |         |
| 2.1.       | Kasuistika (18 Patientenberichte)                                                                                                 | 37 - 64 |
| 2.2.       | Zusammenfassung der Falldarstellungen                                                                                             | 65      |
| 2.2.1.     | Alters- und Geschlechtsverteilung                                                                                                 | 65      |
| 2.2.2.     | Anamnese unserer Patienten mit<br>Psoriasis pustulosa generalisata                                                                | 65      |
| 2.2.3.     | Auslösende Faktoren                                                                                                               | 66      |
| 2.2.3.1.   | Infekte                                                                                                                           | 66      |
| 2.2.3.2.   | Schwangerschaft und hormonelle Einflüsse                                                                                          | 67      |
| 2.2.3.3.   | Glukokortikosteroide                                                                                                              | 67      |
| 2.2.3.4.   | Andere Provokationsfaktoren                                                                                                       | 68      |
| 2.2.4.     | Klinisch - Morphologische Einteilung                                                                                              | 68      |
| 2.2.4.1.   | Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) (PPG)                                                                               | 69      |
| 2.2.4.2.   | Erythema-annulare-centrifugum-artige Psoriasis<br>cum pustulatione (EACP)                                                         | 69      |
| 2.2.4.3.   | Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) (ACS)                                                                             | 69      |
| 2.2.5.     | Histologische Befunde, Ergebnisse von Untersuchungen<br>mittels direkter Immunfluoreszenz und Ergebnisse<br>von HLA-Typisierungen | 70      |
| 2.2.5.1.   | Histologische Befunde                                                                                                             | 70      |
| 2.2.5.2.   | Ergebnisse von Untersuchungen mittels<br>direkter Immunfluoreszenz                                                                | 71      |
| 2.2.5.3.   | Ergebnisse von HLA-Typisierungen                                                                                                  | 71      |
| 2.2.6.     | Dauer und Verlauf der Erkrankung                                                                                                  | 71 - 74 |
| 2.2.7.     | Begleiterkrankungen und Komplikationen                                                                                            | 74      |
| 2.2.7.1.   | Arthropathien                                                                                                                     | 74      |
| 2.2.7.2.   | Leberbeteiligung                                                                                                                  | 75      |
| 2.2.7.3.   | Bronchopneumonische Beteiligung                                                                                                   | 76      |
| 2.2.7.4.   | Komplikationen an Haut und Schleimhäuten                                                                                          | 77      |
| 2.2.7.5.   | Nebenbefunde                                                                                                                      | 78      |
| 2.2.8.     | Therapie                                                                                                                          | 78      |
| 2.2.8.1.   | Äußerliche Behandlung                                                                                                             | 78      |
| 2.2.8.2.   | Systemische Behandlung                                                                                                            | 79      |
| 2.2.8.2.1. | Glukokortikosteroide                                                                                                              | 79      |
| 2.2.8.2.2. | Zytostatika und Immunsuppressiva                                                                                                  | 80      |
| 2.2.8.2.3. | Photochemotherapie                                                                                                                | 81      |
| 2.2.8.2.4. | Aromatische Retinoide (Etretnat, Arotinoid)                                                                                       | 82      |
| 3.         | Zusammenfassung                                                                                                                   | 85      |
|            | Literaturverzeichnis                                                                                                              | 91      |





## Einleitung:

Psoriasis wird als "primär entzündliche Hauterkrankung von akut-exanthematischem oder chronisch-stationärem Verlauf auf der Basis einer vererbten Disposition" definiert (37,74). Die Grundeffloreszenz ist erythemato-squamös (34). Der klassische Psoriasis Herd ist in seinem Aufbau so charakteristisch, daß eine Diagnosestellung gewöhnlich keine Schwierigkeiten bereitet. In den meisten Fällen tritt die Psoriasis als chronisch verlaufende Hauterkrankung auf, deren Krankheitswert, von kosmetisch störenden Effloreszenzen und deren häufig gravierende Rückwirkung auf die Psyche, bestimmt wird.

Dieses vertraute Bild kann sich aber bei den Sonderformen der Psoriasis verändern, wenn einzelne Reaktionsformen des Hautorgans mehr oder weniger in den Vordergrund treten. So kann bei "Zunahme der exsudativen Veränderungen und Konfluenz der sonst nur histologisch sichtbaren Munro-Mikroabszesse in der Hornschicht, die Psoriasis pustulös werden" (37). Es werden drei Formen pustulöser Psoriasis unterschieden:

*Psoriasis vulgaris cum pustulatione*

*Psoriasis pustulosa palmaris et plantaris* (Psoriasis pustulosa vom Typ Barber-Königsbeck) und

*Psoriasis pustulosa generalisata* (Psoriasis pustulosa vom Typ v. Zumbusch).

Die Psoriasis pustulosa generalisata wurde erstmals von v. Zumbusch 1910 beschrieben und wird heute als "exsudative Maximalvariante der Psoriasis bei hohem endogenen Eruptionsdruck" angesehen (37).

Morphologie: Morphologisch ist die Erkrankung kaum noch als Psoriasis zu erkennen. Akut bis subakut bedecken flächenhafte Erytheme, die von disseminiert stehenden, teilweise seenartig konfluierenden, sterilen Eiterpusteln durchsetzt sind den gesamten Körper. Bald, nach ein oder zwei Tagen, sind die ersten Pusteln eingetrocknet, die Haut beginnt sich mit feuchten, lamellösen Krusten zu bedecken, sodaß man die Pusteln nicht mehr so deutlich sieht, die Farbe der Haut wird dunkelrot, wobei sich die Epidermis abheben kann und Nässen auftritt (312). Der behaarte Kopf, die Handinnenflächen und Fußsohlen, die Nägel sowie die Schleimhäute können miterkranken (166,173,312).

Verlauf: Die Erkrankung verläuft in Schüben, wobei in der akuten Phase Pusteleruptionen in einem individuellen Zyklus von nur wenigen Tagen auftreten können (252,228). Mit nachlassendem Eruptionsdruck werden die Intervalle zwischen den einzelnen Eruptionen länger, die Pusteln trocknen auf und die Hautveränderungen bilden sich zurück. Eine Erythrodermie kann der Pusteleruption vorausgehen oder anschließend den Heilungsprozeß verzögern (9,20,149). Im Intervall treten entweder typische Psoriasis vulgaris Herde auf, oder die Patienten bleiben frei von Hauterscheinungen (71,64,147).

Allgemeinsymptome: Die Pusteleruptionen sind von schweren Allgemeinsymptomen wie Fieber, beschleunigter BKS und starker Leukozytose begleitet. Die Patienten leiden unter Frösteln, Abgeschlagenheit und brennenden Schmerzen der befallenen Hautareale (209,252,262).

Komplikationen: Sie entstehen im akuten Schub direkt oder indirekt durch die gesteigerte Hautdurchblutung und die starke Exsudation von Plasma aus den befallenen Hautarealen (78). Die häufigste Komplikation der Psoriasis pustulosa generalisata ist die psoriatische Arthropathie (38,142,163). Das gehäufte Auftreten von Gelenkveränderungen und dem HLA B27-Antigen bei pustulösen Psoriasis Formen deutet auf eine Beziehung zum Morbus Reiter und der ankylosierenden Spondylitis (272,294,306). Als Erklärung für das Auftreten von Brochopneumonien und vorübergehenden Malabsorptionszuständen im akuten Schub wird eine mögliche Mitbeteiligung der Bronchial- und Intestinalschleimhäute diskutiert (61,76,163,289).

Lebensalter: Die Psoriasis pustulosa generalisata kann in jedem Lebensalter auftreten (9,20), wobei ein Gipfel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr festzustellen ist. Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen. Generalisierte Pustelschübe können als Erstmanifestation auftreten, oder eine bestehende Psoriasis vulgaris komplizieren (7,18,64,71,146).

Provokationsfaktoren: Verschiedene Provokationsfaktoren wurden für das Auftreten der Psoriasis pustulosa generalisata verantwortlich gemacht, darunter: Infektionskrankheiten (140,145,170), Schwangerschaft (59,262), Jod (255), Lithium (182) und Steinkohlenteer (219). Der häufigste Auslöser für generalisierte Pustelschübe ist jedoch die vorangehende systemische Glukokortikosteroid Therapie (8).

Therapie: Bis vor wenigen Jahren waren Erfolge in der Behandlung der Psoriasis pustulosa generalisata entweder Spontanremissionen zuzuschreiben oder sie waren durch gravierende Nebenwirkungen belastet (96,237,241). Die Einführung der Photochemotherapie zu Beginn der 70er Jahre revolutionierte die Therapie der Psoriasis. Auch bei der Psoriasis pustulosa generalisata erwies sich die Photochemotherapie als wirkungsvolle, wenig belastende Behandlungsmöglichkeit, mit der Remissionen sowohl erreicht als auch erhalten werden können (102,127,131). Aromatische Retinoide werden seit Beginn der 80er Jahre klinisch erprobt. Erste Erfahrungen bei der Psoriasis pustulosa generalisata machen die aromatischen Retinoide zu "einer der eindrucksvollsten Bereicherungen der dermatologischen Therapie in den letzten zehn Jahren" (221). Rasches Abheilen der pustulösen Hauterscheinungen und geringe Nebenwirkungen, auch bei hohen Dosierungen, machen heute das aromatische Retinoid Etretinat (Tigason®) zur Therapie der ersten Wahl bei der Psoriasis pustulosa generalisata (91,222,290,298).

Krueger (1981) betrachtet die Psoriasis als ein Krankheitskontinuum, das von einer latenten, genetisch vorgegebenen Disposition über die typischen Hauterscheinungen, bis hin zu einer schweren systemischen Erkrankung reicht.

Auch schließt er nicht aus, daß dieses Krankheitskontinuum eine "letzte gemeinsame Endstrecke" für verschiedene Erkrankungen darstellt.

Die verschiedenartigen Symptome und Verläufe der Psoriasis pustulosa generalisata lassen eine solche Überlegung heute wieder aktuell werden, nachdem es ein halbes Jahrhundert gedauert hatte, diese unterschiedlichen Manifestationsformen pustulöser Hauterscheinungen zu einem Krankheitsbild zusammenzufassen.

## 1. Geschichte und Literaturübersicht

Seit Ende des letzten Jahrhunderts sind verschiedene Formen pustulöser Hauterkrankungen bekannt. Auf Grund der ähnlichen Morphologie und dem gleichzeitigen Auftreten typischer Psoriasis Effloreszenzen, stellte sich die Frage nach dem Zusammenhang zwischen der Psoriasis und bestimmten pustulösen Hauterscheinungen, insbesondere der Impetigo herpetiformis und der Acrodermatitis continua suppurativa. Eine historische Rückschau soll die Entwicklung unseres heutigen Verständnisses der Psoriasis pustulosa generalisata aufzeigen.

### 1.1. Impetigo herpetiformis (Hebra)

Die erste Beobachtung einer generalisierten pustulösen Hauterkrankung beschrieb Hebra im Jahr 1872 als Impetigo herpetiformis. Da Hebra diese Erkrankung nur bei schwangeren Frauen oder Wöchnerinnen sah und in den Pusteln ein Erreger nicht nachgewiesen werden konnte, vermutete er pathogenetisch "krankhafte Veränderungen im Genitalapparat des Weibes" (120). Trotz Kaposi's (1887) Beobachtung einer Impetigo herpetiformis bei einem Mann (143), blieb Hebras Auffassung, daß die Impetigo herpetiformis nur bei Frauen in Verbindung mit Schwangerschaft oder Wochenbett auftritt, sehr lange bestehen.

Erst 1916 postulierte Ziehlmann (311), eine von placentaren und fötalen Faktoren unabhängige "Störung des Inkretionsgleichgewichtes", als Ursache dieser Erkrankung. Schädorn (246) bestätigte 1921 diese Vermutung durch Beobachtungen an zwei Patienten, bei denen Tetanie und Impetigo herpetiformis nach Strumektomie auftraten. Damit wurde erstmals die Bedeutung des erniedrigten Blutkalziumspiegels als möglicher Provokationsfaktor für die Impetigo herpetiformis erkannt. Dieser Zusammenhang wurde nachfolgend durch zahlreiche Untersuchungen gesichert und die Hypokalzämie wurde als obligates Kriterium zur Diagnose der Impetigo herpetiformis herausgestellt (15a59,81,85,176,205).

Die Ähnlichkeit der Impetigo herpetiformis mit der Psoriasis pustulosa generalisata in Morphologie und klinischem Verlauf, ließ bald die Frage nach Beziehungen zwischen den beiden Krankheitsbildern aufkommen (138,312). Leszcynski beobachtete 1928 erstmals das "graduelle Übergänge das psoriasiforme Stadium der Impetigo herpetiformis in der Involutionsphase" (Rückbildungsphase), "mit der pustulösen Form der Psoriasis verbinden", und er hielt sogar eine "benachbarte pathologische Basis" für möglich (177).

Weitere Beobachtungen, bei denen eine Psoriasis vulgaris entweder gleichzeitig bestand, oder nach einer Impetigo herpetiformis auftrat, führten zu der Ansicht, daß es sich bei der Impetigo herpetiformis um eine Form der Psoriasis pustulosa generalisata unter besonderen Bedingungen handelt (59,76,93,94,154,164,262,280).

Heute wird angenommen, daß die Impetigo herpetiformis "eine Variante der Psoriasis pustulosa generalisata Typ v. Zumbusch darstellt, die als "klinische Manifestation einer vorher latenten Psoriasis in Form einer Psoriasis pustulosa infolge von Parathyreoidinsuffizienz während der Schwangerschaft, nach Strumektomie mit operativer Schädigung der Epithelkörperchen oder nach Entfernung der Nebenschilddrüsen" (37) auftritt.

## 1.2. Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)

1890 stellte Hallopeau erstmals einen Patienten vor, der an wiederholten pustulösen Eruptionen an den Fingern erkrankt war (109). Er beschrieb die Krankheit zunächst als "Polydaktylitis suppurativa", änderte die Krankheitsbezeichnung aber 1897 in Acrodermatitis continua suppurativa um, nachdem er zwei weitere Patienten beobachten konnte, bei denen sich die pustulösen Erscheinungen über die Finger hinaus auch auf Hände und Füße ausbreiteten (110). Hallopeau charakterisierte die Erkrankung als meist einseitige, pustulöse Dermatose, die durch eine Finger- oder Nagelverletzung ausgelöst wird und in schubweisem Verlauf zum Verlust der Nägel und zur Osteolyse der Endphalangen führen kann. Als Ursache für die Acrodermatitis continua suppurativa nahm Hallopeau eine bakterielle Infektion an.

Weiterhin beobachtete Hallopeau 1897 einen Patienten, der, wiederum von einem Finger beginnend, einen generalisierten Pustelschub mit Fieber und schweren Allgemeinsymptomen entwickelte. Der akrale Ausgangspunkt der Hauterscheinungen und der Nachweis von Staphylococcus aureus in den Pusteln, ließen Hallopeau diese Erkrankung als exazerbierte Form der Acrodermatitis continua betrachten (110).

Obwohl Audry bereits 1902, in seiner Zusammenfassung der bis dahin veröffentlichten Fälle, an der primär bakteriellen Ursache der Acrodermatitis continua suppurativa zweifelte und die Erkrankung als Folge einer Neuritis ansah, wurde die infektiöse Genese noch lange diskutiert.

Barber und Eyre (1927) sahen in der Infektion durch einen besonders pathogenen Stamm von Staphylococcus aureus pyogenes die gemeinsame Ursache der Acrodermatitis continua suppurativa und der, 1888 von Crocker beschriebenen Dermatitis repens (10,57). Wegen dieser Gemeinsamkeit und der Ähnlichkeit in klinischem Bild und Verlauf, erklärten Barber und Eyre 1927 (10) die beiden Krankheiten als miteinander identisch und stellten sie drei Jahre später der "chronischen, milden Form der Acrodermatitis" (66) gegenüber. Letztere betrachteten Barber und Eyre als eine Variante der Psoriasis pustulosa, da außer Unterschieden in den Prädispositionsstellen und im Verlauf, der Pustelinhalt steril ist und typische Psoriasis Effloreszenzen an anderen Körperstellen beobachtet wurden (11).

In seiner Inauguraldissertation an der Klinik von Zumbusch in München, hatte Königsbeck bereits 1917 auf eine pustulöse Form der Psoriasis hingewiesen, welche sich auf Hände und Füße beschränkte (156). Er verglich zwei Patienten, die ohne vorher bestehende Psoriasis vulgaris rezidivierende Pusteleruptionen an Händen und Füßen aufwiesen mit einer Beobachtung von typischer Psoriasis pustulosa generalisata, die sich aus einer, seit 24 Jahren bestehenden Psoriasis vulgaris entwickelt hatte. Obwohl eine Psoriasis vulgaris weder zusammen mit den pustulösen Hauterscheinungen, noch in der Vorgeschichte der Patienten zu finden war, kam Königsbeck zu dem Schluß, daß auch die beiden ersten Fälle eine Variante der Psoriasis darstellten, die bei atypischer Lokalisation und Betonung des exsudativen Charakters, lediglich ihr Aussehen änderte.

Durch die Arbeiten von Strandberg(1925) (269), Barber(1930) (11), Ingram(1930) (135), Wrong(1933) (301), Ellis(1935) (73) und Herold(1937) (125) wurde diese Auffassung untermauert und die Psoriasis palmaris et plantaris als eigenständiges Krankheitsbild neben die Acrodermatitis continua suppurativa gestellt.

Braun-Falco (37) betrachtet die Acrodermatitis continua suppurativa heute als "Variante der Psoriasis pustulosa vom Typ Königsbeck-Barber". Dafür sprechen: "ein gleichzeitiges Auftreten der Veränderungen bei bereits bestehender Psoriasis vulgaris, Schübe von Psoriasis pustulosa vom Typ v.Zumbusch im Verlauf der Erkrankung, Ähnlichkeit des klinischen Bildes mit Psoriasis pustulosa vom Typ Königsbeck-Barber und schließlich das gleichartige histologische Substrat wie bei Psoriasis Pustulosa.

Zwei weitere Erkrankungen die vorwiegend zu lokalisierten, pustulösen Erscheinungen an Handflächen und Fußsohlen führen, sollen hier noch erwähnt werden.

Die Pustulosis palmaris et plantaris: Sie ist besonders von differentialdiagnostischer Bedeutung. Andrews beschrieb die Erkrankung 1934 als "Pustular bacterid" und deutete sie als Id-Reaktion auf eine bakterielle Fokalinfection (4). Die klinische Erscheinung der Pusteln auf den Handinnenflächen und Fußsohlen ist der Psoriasis pustulosa vom Typ Königsbeck-Barber sehr ähnlich, unterscheidet sich aber durch die geringe Entzündungsreaktion, die meist fehlende Nagelbeteiligung, den chronischen, remittierenden Verlauf und durch den histologischen Befund der Pustel, die im Gegensatz zu der spongiformen Pustel der Psoriasis pustulosa einkammerig ist (4). Generalisierte Formen wurden beschrieben (276). Die Beziehung der Pustulosis palmaris et plantaris zur Psoriasis pustulosa vom Typ Königsbeck-Barber ist bis heute "noch nicht sicher geklärt (37, 303).

Der Morbus Reiter: Die von Jaquet und Vidal 1893 als "Kerato-derma blenorragicum" bezeichnete Erkrankung wurde charakterisiert durch: Blenorrhoe, starke Verdickung der Hornschicht mit Pustelbildung an Handflächen und Fußsohlen, sowie Arthritis und Nagelzerstörung (166). Fiesinger, Leroy und Reiter erkannten 1916 zusätzlich die Verbindung mit unspezifischer Urethritis, Arthritis und Konjunktivitis des nach Reiter benannten Syndroms (231).

Die histologisch identischen Hauterscheinungen von Psoriasis pustulosa und Morbus Reiter sowie das gehäufte Auftreten von Spondylarthritis und dem HLA B27-Antigen bei beiden Krankheiten, stellen eine auffällige Überschneidung dar, "deren Verständnis uns helfen könnte die Psoriasis pustulosa und die Psoriasis überhaupt zu verstehen (162).

### 1.3. Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch)

Schon Jahrzehnte bevor Leo Ritter von Zumbusch generalisierte Pusteleruptionen bei einem Patienten als Sonderform der Psoriasis erkannte, wurden exsudative und pustulöse Hauterscheinungen, die in Verbindung mit Psoriasis vulgaris auftraten, beschrieben.

Kaposi berichtete 1893 über einen Patienten, bei dem eine Psoriasis vulgaris durch eine generalisierte Pusteleruption exazerbierte (144). Hallopeau beobachtete 1898 eine 90-jährige Frau, die ein Jahr lang unter rezidivierenden, generalisierten Pustelschüben litt, bis diese sich schließlich in eine Psoriasis vulgaris umwandelten (111). Beide Autoren erklärten diese Erscheinungen mit einem zufälligen Zusammentreffen von Psoriasis und Ekzem. Auch Rosenthal zitierte in seiner Arbeit über atypische Psoriasisformen eine Reihe von Autoren, die Übergänge von Psoriasis vulgaris in akute, generalisierte Ekzeme beschrieben hatten (236).

Diese Beobachtungen führten jedoch nicht zu einer neuen Beurteilung der Psoriasis, bis von Zumbusch 1910 erstmals das Krankheitsbild der Psoriasis pustulosa generalisata beschrieben (312).

Von Zumbusch beobachtete zwei Geschwister, die seit ihrer Jugend an Psoriasis vulgaris erkrankt waren. Die Schwester hatte im Alter von 42 Jahren ihren ersten und einzigen generalisierten Pustelschub. Sie verstarb noch im akuten Stadium der Erkrankung an einer Lungenembolie. Der Bruder erlitt mit 24 Jahren das erste Mal einen generalisierten Pustelschub und war im Verlauf der nächsten 20 Jahre wegen weiteren Schüben neunmal zur Behandlung in der Klinik.

Mit seiner Arbeit hinterließ von Zumbusch nicht nur eine weiterhin gültige klinische und morphologische Beschreibung der Psoriasis pustulosa generalisata, sondern nahm in seiner Diskussion zur Diagnose vorweg, was erst heute, nach jahrzehntelanger Auseinandersetzung mit diesem Krankheitsbild, als gesichert gilt: ...." so scheint wohl der Schluß berechtigt, diese Fälle für eine bisher noch nicht gekannte Form der Psoriasis zu halten". Er stützte diese Schlußfolgerungen auf: ..."das Zusammenfallen der Eruptionen mit Psoriasissschüben, das Ausklingen unter der Form der Psoriasis" (vulgaris) "den chronisch rezidivierenden Verlauf, das familiäre Auftreten und endlich die günstige Beeinflussung .... durch Pyrogallussäure..." (312).

Obwohl man diese Argumente zum Teil als Zufälligkeiten ansehen könnte, ist anzuerkennen, daß von Zumbusch die pustulösen Erscheinungen als Psoriasis erkannte, ohne sich von dem ungewöhnlichen Bild beeindrucken zu lassen.

### 1.3.1. Morphologie

Von Zumbusch's Beschreibung der Psoriasis pustulosa generalisata führte zu einer erweiterten Sicht der Psoriasis, die es schließlich ermöglichte, so unterschiedliche Krankheitsbilder wie die Impetigo herpetiformis und die Acrodermatitis continua suppurativa in den psoriatischen Formenkreis aufzunehmen. Diese Entwicklung vollzog sich nicht ohne Widerspruch, da die Seltenheit der drei Krankheitsbilder die Interpretationen einzelner Beobachter in den Vordergrund treten ließ und der objektive Vergleich größerer Patientenzahlen lange Zeit nicht möglich war.

#### 1.3.1.1. Psoriasis pustulosa generalisata (v. Zumbusch)

"Die Haut ist überall entzündlich geschwollen, verdickt. Stellenweise sieht sie trocken aus, andere Stellen sind nässend oder mit Eiter belegt. An sehr vielen Körperstellen, am Stamm so wohl, wie besonders auch an den Extremitäten, sieht man oft große

Partien der Haut, die sich bis über Handflächengröße erstrecken, woselbst sich feinste, zu Gruppen zusammengedrückte, oft konfluierende, stecknadelkopf- bis linsengroße Pustelchen finden. Diese massenhaft vorhandenen Pustelchen haben eine sehr feine Decke, liegen höchst oberflächlich, viele derselben sind aufgeplatzt. Am stärksten sind die Entzündungszeichen an den Armen: dieselben sind mächtig geschwollen, düsterrot, die Epidermis ist fast in toto abgelöst und hängt zum Teil in Fetzen herunter, auch hier reichliche Bildung von Pusteln. In der Ellenbeuge, an der Achselfalte, den Seiten der Brust, am Rücken und in der Inguinalgegend sind die Entzündungserscheinungen zwar ebenfalls heftig, doch ist hier die Haut weniger rot, sie ist mächtig mit Krusten und Schuppen bedeckt, welche sich in großen Lamellen ablösen. Auch an Händen und Füßen besteht lebhaftes Rötung und Nässen, Krustenbildung, neben einzelnen Pusteln am Handrücken" (312).

Dieser Schilderung der Hauterscheinungen, wie sie von Zumbusch bei seinem Patienten sah, ist auch heute nichts hinzuzufügen. Alle weiteren Fallbeschreibungen der klassischen Psoriasis pustulosa generalisata decken sich mit diesem Befund.

Die Beobachtung von Patienten, deren pustulöse Hautveränderungen sich deutlich von diesem Bild der Psoriasis pustulosa generalisata unterscheiden, gewann zunehmend an Bedeutung, da Überschneidungen mit der Impetigo herpetiformis und der Acrodermatitis continua suppurativa deutlich wurden und eine Korrelation zwischen verschiedenen morphologischen Typen und dem Schweregrad der Erkrankung festgestellt werden konnte (119, 156, 161, 288). Die Abweichung dieser Erscheinungen von v. Zumbusch's Beschreibung, ließ die Frage nach den Grenzen der Psoriasis pustulosa generalisata aufkommen.

#### 1.3.1.2. Sonderformen

Impetigo herpetiformis: Zur Morphologie der Impetigo herpetiformis bemerkte schon von Zumbusch: "Die Ähnlichkeit ist... so groß, daß demjenigen, der die Impetigo herpetiformis einmal gesehen hat, durch diesen Vergleich am ehesten ein Bild von dem Aussehen der Haut in unseren Fällen gegeben wird" (312). Wie auch Hebra (119) und spätere Autoren (101, 177), betont von Zumbusch als einzigen Unterschied zwischen den Hautveränderungen bei der Impetigo herpetiformis und der Psoriasis pustulosa generalisata, die bevorzugte Ausbreitung in der Genitalregion bei der Impetigo herpetiformis. Dies war jedoch kein konstanter Befund und die Ähnlichkeit des klinischen Bildes ließ immer mehr Autoren die Identität der beiden Krankheitsbilder annehmen (15b17, 94, 113, 124, 154, 164, 287).

Acrodermatitis continua suppurativa: Der akrale Beginn der pustulösen Veränderungen, sowie die Persistenz an Fingern und Zehen bei der Acrodermatitis continua suppurativa, auch nach generalisierten Schüben, trennten diese Krankheit von der Psoriasis pustulosa generalisata. Weitere Beobachtungen von Krankheitsverläufen der Psoriasis pustulosa generalisata, deren pustulöse Erscheinungen zunächst auf Hände und Füße beschränkt blieben, bevor sie zum klassischen Bild der Psoriasis pustulosa generalisata (v. Zumbusch) generalisierten, verdeutlichten aber auch hier die Ähnlichkeit der Krankheitsbilder (125, 17, 269, 273, 97, 71, 73, 150, 135, 69).

Psoriasis vulgaris cum pustulatione: Bernhardt trennte 1936 (17) erstmals eine Psoriasis vulgaris cum pustulatione von der Psoriasis pustulosa ab. Nach seiner auch heute noch gültigen Definition entsteht die Psoriasis cum pustulatione, wenn eine Psoriasis vulgaris durch lokale oder systemische Irritation pustulös exazerbiert, wobei die Pusteln auf die bestehenden Psoriasis Herde beschränkt bleiben und das Allgemeinbefinden nicht wesentlich beeinträchtigt ist.

Streitmann griff den Begriff der Psoriasis cum pustulatione 1955 (270) nochmals auf, um bei einem Psoriatiker generalisierte Pusteleruptionen ohne begleitende Allgemeinsymptome zu charakterisieren.

Schuppner trennte 1957 in seiner Arbeit "Ausdrucksformen pustulöser Psoriasis" (250), "benigne" Psoriasisformen von drei Stadien der Psoriasis pustulosa generalisata, welche er als "fakultativ maligne" bezeichnete, ab. Die Psoriasis cum pustulatione ordnete er, entsprechend der heutigen Auffassung, der Psoriasis vulgaris zu. Die differentialdiagnostische Abgrenzung der Psoriasis vulgaris cum pustulatione von der Psoriasis pustulosa generalisata gewann in den sechziger Jahren erneut an Bedeutung, als gehäuft generalisierte Pusteleruptionen bei Psoriatikern nach systemischer Glukokortikosteroidtherapie auftraten (9,3,152,209).

Braun-Falco (1984) definiert als Psoriasis vulgaris cum pustulatione die Erkrankung der Patienten bei denen, außer einer, meist langjährig bestehenden Psoriasis vulgaris und sterilen Pusteln,

1. ein eindeutiger Provokationsfaktor, im Sinne von Medikamenten, akuten Infekten oder Schwangerschaft nachweisbar ist.
2. Das Allgemeinbefinden nicht beeinträchtigt ist.
3. Ein generalisierter Pustelschub meist nur einmal auftritt und nach Entfernung des auslösenden Agens, welches einen chemotaktischen Reiz für die Leukozytäre Einwanderung in die oberen Epidermisschichten darstellt, gewöhnlich rasch abheilt (37,291).

Diese Kriterien sind klinisch oft nur schwer zu erfassen, da die Psoriasis cum pustulatione eine Übergangsform darstellt, in der zwar das exsudative Potential zur Psoriasis pustulosa generalisata enthalten ist, aber der endogene Eruptionsdruck zur weiteren Steigerung und Perpetuierung der pustulösen Erscheinungen fehlt.

Erythema-annulare-centrifugum-artige Psoriasis: Verschiedenartig konfigurierte Hauterscheinungen wurden bei der Psoriasis pustulosa generalisata bald beschrieben: nummulär (Schäfer 1921) (245), rupoid (Hoffmann 1922) (129), zoniform-naevoid (Maragot und Lonjou 1929) (192) und mikrozirzinär (Gougerot 1932) (97).

Dies waren nur Einzelbeobachtungen und der erste Versuch, die unterschiedlichen morphologischen Typen der Psoriasis pustulosa generalisata, an Hand von größeren Patientenzahlen zu ordnen, wurde erst 1968 von Baker und Ryan unternommen. Die Autoren unterschieden vier morphologische "Muster" der Psoriasis pustulosa generalisata:

1. die klassische Psoriasis pustulosa generalisata (v. Zumbusch)
2. akute und subakute annuläre Muster
3. einen exanthematischen Typ und
4. lokalisierte Formen, die der Psoriasis vulgaris cum pustulatione entsprechen.

Die "akuten und subakuten annulären Muster" entsprechen der Erythema-annulare-centrifugum-artigen Psoriasis mit und ohne Pustulation. "Diese Form der Psoriasis hat klinisch-morphologisch nichts gemein mit der Psoriasis vulgaris, sie steht der Psoriasis pustulosa generalisata näher, verläuft aber wesentlich harmloser" (37). Charakteristisch für diese Variante der Psoriasis pustulosa generalisata sind:

1. die annulären, gyrierten oder zirzinären Erytheme mit pustulösem Randsaum, zentraler Abheilung unter leichter Pigmentierung und peripherer Ausbreitung mit Ausbildung eines collerette-artigen Schuppensaumes.
2. Die große Geschwindigkeit mit der die Effloreszenzen erscheinen und ihre Gestalt verändern.
3. Der bevorzugte Befall des Rumpfes und der proximalen Extremitätenabschnitte.
4. Die fehlenden oder nur leichten Allgemeinerscheinungen und
5. der langwierige Verlauf, bei dem Schübe in kurzen Zyklen von wenigen Wochen, über Jahre hinweg, kommen und gehen können.

Die in der Literatur beschriebenen Fälle von Erythema-annulare-centrifugum-artiger Psoriasis cum pustulatione lassen die Schwierigkeiten bei der Klassifikation und Differentialdiagnose erkennen.

Bloch beschrieb 1907 erstmals ein "Erythème circiné récidivant", welches er jedoch nicht in Verbindung mit der Psoriasis brachte (22). Gougerot beschrieb 1932 eine "miliare Pustulose mit erythematosquamösen, nummulären Herden mit zentrifugaler Ausbreitung" als atypische Form der Acrodermatitis continua suppurativa (97). Milian und Katchoura prägten 1933 den Begriff einer "Psoriasis pustulosa benigna". Der von ihnen beobachtete Patient entwickelte, nach langjähriger Psoriasis vulgaris, annuläre Herde mit pustulösem Randsaum und zentraler Abheilung. Trotz erhöhter Temperaturen blieb das Allgemeinbefinden gut und nach 12 Tagen waren die Erscheinungen abgeheilt (203). Die Ähnlichkeit dieser Beobachtung mit Lapières erstem Patienten (165), deutet die Identität der Psoriasis pustulosa Typ Milian-Katchoura mit der Erythema-annulare-centrifugum-artigen Psoriasis cum pustulatione an.

Lapière gilt als Erstbeschreiber dieser atypischen Psoriasisform. Er beobachtete 1959 zwei Patienten die, ohne vorher bestehende Psoriasis vulgaris, innerhalb von Stunden am gesamten Körper medaillonförmige Herde entwickelten, welche sich durch zentrale Abheilung und periphere Ausbreitung ständig veränderten. Während bei einem Patienten die Erscheinungen rasch, ohne begleitende Allgemeinsymptome, abheilten, wiederholten sie sich bei dem zweiten Patienten schubweise über acht Jahre, bis der Patient schließlich an Kachexie verstarb. Der jahrelange Verlauf dieser Form der Psoriasis pustulosa ist mehrfach beobachtet worden, ein so schwerer Verlauf ist jedoch ungewöhnlich (133, 41, 61, 186).

Die meisten Beobachtungen von Erythema-annulare-centrifugum-artiger-Psoriasis cum pustulatione (EACP) wurden an Patienten gemacht, die keine weiteren Zeichen einer Psoriasis vulgaris aufwiesen (61,46,233,264). Tamsier (1973) (275) und Beylot (1976) (20), sahdieses Bild besonders häufig bei Säuglingen und Kleinkindern als Erstmanifestation einer psoriatischen Disposition. Beobachtungen von Couteaux-Dumont (1973) (54), Drieschner (1979) (67) und Adler et al. (1981) (1) bestätigten diese Auffassung. Baker und Ryan (1968) (9) sahen bei zehn ihrer Patienten "annuläre Muster" der Psoriasis pustulosa als Erstmanifestation der Psoriasis. Sieben der Patienten entwickelten im Verlauf der Erkrankung eine typische Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch).

Die EACP, als Übergangsform von einer Psoriasis vulgaris zu der Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) (PPG), beobachteten Huriez et al. (1963) (133), Sidi und Spinasse (1965) (258), Braun-Falco und Weidner (1968) (41) und Bazek (1969) (14).

Huriez' Patient zeigte eine akute Exazerbation seiner, schon Jahre bestehenden Psoriasis vulgaris, zur PPG. Diesem schweren Krankheitsbild schloß sich eine mildere Phase, unter dem Bild der Psoriasis pustulosa Typ Milian-Katchoura an. Nach erneuter Exazerbation heilten die Pusteln ab und es zeigte sich schließlich eine EACP sine pustulatione (133).

Braun-Falco's Patientin hingegen, zeigte das Bild der PPG erst nach zweijähriger, schubweiser Steigerung der exsudativen Komponente ihrer seit 30 Jahren bestehenden Psoriasis vulgaris. Die einzelnen Schübe zeigten das Bild der EACP als benigne Form vom Typ Milian-Katchoura, oder in exanthematischer Form mit nur geringer Pustelbildung. Nachdem diese Erscheinungen abgeheilt waren und die Patientin kurzfristig erscheinungsfrei war, entwickelte sie akut eine Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) (41).

Untersuchungen der HLA-Antigene von Patienten mit EACP bestätigten die klinischen Befunde, die keine Ähnlichkeit mit der Psoriasis vulgaris erbrachten: HLA 13 und 17-Antigen, aber auch das bei Psoriasis pustulosa gehäuft vorkommende HLA B27-Antigen, waren in allen Fällen negativ (210,242,63). Diese Ergebnisse deuten auf eine "Sonderstellung der EACP im Rahmen des psoriatischen Formenkreises" hin (264), sind aber nur an einer sehr kleinen Zahl von Patienten festgestellt worden.

Die Ähnlichkeit des morphologischen Bildes mit der Pustulosis subcornealis, erstmals 1955 von Sneddon und Wilkinson (260) beschrieben, ist von differentialdiagnostischer Bedeutung (49,295). Auch bei der Pustulosis subcornealis haben die Pusteln die Tendenz zu konfluieren, wobei sich bizarre, zirziniäre oder serpinginöse Muster bilden (261). Im Abheilungsstadium können sich schuppige Randsäume und leichte zentrale Pigmentierung ausbilden, sodaß ein dreizonaler Aufbau entsteht wie er für die EACP charakteristisch ist (67,1). Die histologische Trennung erscheint jedoch eindeutig: "Das Kennzeichen der subcornealen Pustulose ist eine streng subcorneale Pustel, gefüllt mit polymorphkernigen Leukozyten und nur einem seltenen Eosinophilen. Die Pusteln scheinen auf der Epidermis zu sitzen, statt in ihr" (261). Exozytose, Spongiose, spongiforme Pusteln sowie Psoriasiszeichen, wie Akanthose und Parakeratose, die Charakteristika der Psoriasis pustulosa, sollten nicht feststellbar sein (308).

Trotzdem können histologisch differentialdiagnostische Schwierigkeiten auftreten: Exozytose und Monro Abszesse können auch bei der subcornealen Pustulose vorkommen und subcorneale Pusteln mit kaum spongiformen Veränderungen finden sich in einigen Fällen der EACP (261,230,1,244,169,303). Gleichzeitiges Auftreten von Psoriasis vulgaris Effloreszenzen und Pusteln ist entscheidend für die Diagnose: Sneddon und Wilkinson konnten bei ihren 54 Patienten keine Verbindung zu Psoriasis feststellen, während die EACP doch häufig bei bestehender Psoriasis vulgaris auftritt, diese einleitet oder dieser folgt. Sanchez (244) beobachtete in den Jahren 1956 bis 1983 insgesamt 23 Patienten mit subcornealer Pustulose. Bei sechs seiner Patienten entwickelte sich im Verlauf der Erkrankung eine PPG und bei vier Patienten eine Psoriasis vulgaris. Der Autor betont, daß langjährige Beobachtung von Patienten mit subcornealer Pustulose zur Abgrenzung solcher Fälle führen könnte, bei denen engere Beziehungen zur Psoriasis gegeben sind.

Pathogenetisch diskutieren Sneddon und Wilkinson eine immunologische Störung bei der subcornealen Pustulose, da einige Patienten im Verlauf der Krankheit Paraproteindämien entwickelt haben (56,261).

Zusammenfassend lassen sich heute folgende morphologische Typen pustulöser Psoriasis unterscheiden:

1. Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) und ihre atypischen Formen
  - a. Erythema-annulare-centrifugum-artige Psoriasis cum pustulatione
  - b. Erythema-annulare-centrifugum-artige Psoriasis sine pustulatione
2. Psoriasis vulgaris cum pustulatione
3. Psoriasis pustulosa palmaris et plantaris (Typ Barber-Königsbeck) mit ihrer akralen Variante der
  - a. Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)
4. Übergangsfälle

Baker und Ryan (9) unterscheiden außer diesen noch ein weiteres morphologisches Muster der Psoriasis pustulosa generalisata: die akute exanthematische Form. Diese ist charakterisiert durch eine disseminierte, miliare Pustelaussaat, die den gesamten Körper, unter Bevorzugung der distalen Extremitätenabschnitte, bedeckt. Das klinische Bild gleicht einem Arzneimittel-exanthe (178) und der kurze, stürmische Verlauf erinnert an ein infekta allergisches Geschehen. Infekte der oberen Luftwege gehender exanthematischer Pusteleruption häufig voraus, während eine Psoriasis vulgaris in der Anamnese fast immer fehlt. Diese Charakteristika ließen Baker und Ryan an der psoriatischen Grundlage dieser pustulösen Reaktion zweifeln. Agache et al. (2) postulierten 1970 eine toxämische Ätiologie und auch Massicot (200) betrachtete 1982 die "pustulose exanthématique" als getrenntes Krankheitsbild. Beylot hingegen beobachtete 1976 die exanthematische Form der Psoriasis pustulosa generalisata bei Säuglingen und Kleinkindern und sah darin die Erstmanifestation der Psoriasis (20).

### 1.3.1.3. Nagelerkrankung

Nagelerkrankung ist bei der Psoriasis vulgaris bereits lange bekannt (288,236). Sie ist ein wichtiges differentialdiagnostisches Symptom. Es können Veränderungen der Nagelmatrix in Form von Tüpfelung und dem psoriatischen Krümelnagel auftreten, sowie Erkrankung des Nagelbettes als Ölfleck und Onycholysis semilunaris (243).

Nagelveränderungen sind bei Patienten mit Psoriasis arthropathica in bis zu 70% der Fälle zu finden (37,38). Da Gelenkveränderungen bei pustulösen Formen der Psoriasis und bei der psoriatischen Erythrodermie besonders häufig zu finden sind, läßt sich eine entsprechende Häufung der Nagelveränderungen bei der Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) erwarten, (38,123,299,206) jedoch sind keine Zahlen über diesen Zusammenhang bekannt.

Die Häufigkeit und Schwere der Nagelveränderungen korreliert mit dem Auftreten von pustulösen Hauterscheinungen an Akren, Handflächen und Fußsohlen und dadurch mit dem morphologischen Typ der Psoriasis pustulosa generalisata.

Von Zumbusch beobachtete bei seinen Patienten weder an den Handinnenflächen und Fußsohlen noch an den Nägeln Veränderungen, eine Tatsache, die zunächst als Abgrenzung gegenüber der Psoriasis pustulosa Typ Königsbeck-Barber erschien (312,156). Beobachtungen von Patienten, deren generalisierte Pustelschübe von akralen oder palmoplantaren Herden ausgingen, ließen jedoch bald Übergänge zwischen den beiden Krankheitsbildern deutlich werden (110, 71,73,97,125,156,150).

In Abhängigkeit vom Ausgangspunkt der pustulösen Hauterscheinungen lassen sich bei der Psoriasis pustulosa generalisata zwei Ausprägungen von Nagelbefall unterscheiden:

1. ohne palmoplantare Hauterscheinungen bleiben die Nägel frei, oder die Veränderungen beschränken sich auf Tüpfelnägel, Ölflecke und subunguale Hyperkeratosen (245,113,47,270).
2. Mit Befall der Handinnenflächen und Fußsohlen treten meist zusätzlich subunguale Pustelbildung und/oder chronische Paronychien auf, die zu Nageldystrophie, nicht selten sogar zum Verlust sämtlicher Nägel führen (17,59,140, 105,252,262,51,310,163,68).

Eine so schwere Nagelerkrankung ist für die Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) charakteristisch, bei der die persistierenden akralen Veränderungen auch zu Weichteilatrophen und zur Osteolyse der Endphalangen führen können (269,109,10,132,150).

Pustulöse Veränderungen des Nagelbettes und der Akren bessern sich im Intervall zwischen den generalisierten Pustelschüben kaum (180). Akral beginnende Formen der PPG haben außerdem in Bezug auf anhaltende Remissionen und Mortalitätsrisiko die schlechteste Prognose (242).

Die EACP cum pustulatione unterscheidet sich hinsichtlich der Nagelbeteiligung deutlich von der PPG: Die Hauterscheinungen betreffen hier nicht die Handinnenflächen oder Fußsohlen. Eine Nagelerkrankung ist sehr selten und auf Tüpfelung oder leichte subunguale Hyperkeratosen beschränkt (67,230,133,41).

#### 1.3.1.4. Haarausfall bei Psoriasis pustulosa generalisata(v.Zumbusch)

Da Haarausfall auch bei schwerer Psoriasis capillitii sehr selten ist, soll das Auftreten von Effluvium bei der Psoriasis pustulosa generalisata hier erwähnt werden. Meist handelt es sich um vorübergehenden, toxisch bedingten Haarausfall im Verlauf von akuten Pustelschüben, oder einige Wochen danach (177,59,280,144,147,140,124,42,125). Es wurde bisher erst ein Patient beobachtet, bei dem die Pustelschübe ausschließlich auf die Kopfhaut beschränkt blieben und dadurch primär eine temporäre Alopecie verursacht wurde (72).

#### 1.3.1.5. Schleimhautbeteiligung

Eine Beteiligung der Mundschleimhaut bei Psoriasis vulgaris war lange Zeit umstritten und ist auch heute nicht gesichert(236, 288,138,284,37). Kein Zweifel dagegen besteht an der Tatsache daß die PPG als akute systemische Erkrankung auch Mund- Genital- Schleimhäute und die Konjunktiven befallen kann. Mundschleimhautbeteiligung wurde erstmals von Hallopeau bei der Acrodermatitis continua suppurativa beschrieben und galt als differentialdiagnostisches Merkmal zur Abgrenzung gegenüber der PPG (111,11,150,167). Auch bei Impetigo herpetiformis wurden Mundschleimhautveränderungen beobachtet, bevor diese bei der PPG erkannt wurden (101,164,177,85). Die zunehmende Zahl der Beobachtung von Mundschleimhautveränderungen bei PPG, nahmen diesem differentialdiagnostischen Symptom jedoch bald die Basis(129,132, 113,125,47,47,62,92,177,174,9,105,152).

An Hand eigener Beobachtungen unterschied Schuppener 1960 vier verschiedene Formen von Mundschleimhautbeteiligung bei PPG:

1. Rötliche,maculo-papulöse Effloreszenzen am Gaumen
2. Weißliche Papeln,Leisten, Ringe und gyrierte Bänder der Zungenoberfläche,der Wangen- und Lippenschleimhaut, des Gaumens und der Gingiva,
3. Pusteln an der Lippenschleimhaut
4. Fleckförmigen Papillenverlust der Zungenoberfläche mit Bildung glatter,roter,geographischer Herde (251).

Diese Veränderungen treten gleichzeitig mit den Krankheits-schüben an der Haut auf und heilen zusammen mit ihnen ab. Lediglich die Lingua-geographica-artigen Veränderungen können, in geringerer Ausprägung, auch im Intervall bestehen bleiben.

Das Auftreten einer Lingua geographica oder Lingua plicata stellt im Zusammenhang mit der PPG einen auffälligen, wenn auch noch ungeklärten Befund dar. Nachdem in der Literatur nur vereinzelte Berichte über Zungenveränderungen im Sinne von Lingua plicata oder Lingua geographica in Verbindung mit PPG erschienen waren (71,284,252,140,68), untersuchte Dawson 1974 zehn Patienten mit PPG. Er fand bei acht Patienten eine Lingua geographica,viernal mit Lingua plicata (60). Beylot fand 1973 bei vier von acht Kindern mit PPG eine Lingua geographica (18). Zu ähnlichen Ergebnissen kam Moulin 1974 bei der Untersuchung von zehn Patienten mit Acrodermatitis continua suppurativa : sechs der Patienten hatten eine Lingua geographica, vier davon zusätzlich eine Lingua plicata (208).

Gehäuftes Vorkommen von Lingua geographica wird allerdings auch bei seborrhoischem Ekzem (229), bei Atopie (37) und bei Morbus Reiter angegeben (116,226).

Bei Psoriasis pustulosa und Morbus Reiter ist die Lingua geographica zusätzlich durch ein gleichartiges histologisches Substrat, nämlich die spongiforme Pustel, verbunden. Möglicherweise ist die Lingua geographica ein Merkmal für die genetische Disposition zu einer besonderen kutanen Reaktionsbereitschaft, einer Form von "exsudativen Diathese" (Czerny zit. nach Rahamimoff und Muhsam 1956) (229).

Genitalschleimhautbeteiligung wurde erstmals von Kaposi (1887) bei Impetigo herpetiformis in Form einer Balanitis beobachtet (143). Hoffmann (1922) und Thémime (1961) sahen ebenfalls Balanitiden bei jungen Männern, die außer PPG auch Urethritiden und Arthropathien großer Gelenke aufwiesen, so daß ein Morbus Reiter möglich erscheint (129,279). Schuppener berichtete 1960 von je einem Fall mit Balanitis und einer Vulvitis, wie sie auch von Leibinger und Jakobi (1967) und von Danbolt (1937) beobachtet wurden (251,174,59).

Purulente, sterile Konjunktivitis wurde von Schuppener 1960 in zwei Fällen beobachtet, von Gordon und Pearlstein (1967), Shelley (1967) sowie Herrmann und Pesch (1964) bei jeweils einem Patienten (251, 92,255,124). Lindgren und Groth (1976) sahen eine Konjunktivalbeteiligung bei zwei Patienten, wobei es bei einem Patienten zusätzlich zur Hornhautulzeration kam (180).

Die Erscheinungen an Genitalschleimhaut und Konjunktiven verhalten sich wie die Mundschleimhautläsionen: Sie treten bevorzugt bei schweren, generalisierten Pusteleruptionen auf und heilen bei Besserung des Hautbefundes ab.

### 1.3.2. Klinischer Verlauf

Die Psoriasis pustulosa generalisata verläuft in Schüben, zwischen denen Remissionsphasen von Monaten und Jahren liegen können. Während des akuten Schubes treten Pusteleruptionen in einem individuellen Rhythmus von Tagen oder Wochen auf, jeweils begleitet von Fieber, Leukozytose und allgemeinem Krankheitsgefühl.

#### 1.3.2.1. Psoriasis pustulosa generalisata (v. Zumbusch) (PPG)

"Die Sache gestaltet sich folgendermaßen: plötzlich tritt hohes Fieber auf, es steigt bis über 40°, der Kranke ist sehr hinfällig, benommen, dabei ist der interne Befund negativ. Während gewöhnlich bis zu diesem Zeitpunkt ein ganz typischer Psoriasisauschlag bestanden hatte, rötet sich auf einmal die Haut auf weite Strecken hin... Nach kurzer Zeit, oft schon nach Stunden, treten allerleinsten Pustelchen mit gelbem, dicken Eiter auf... Bald, nach ein oder zwei Tagen, sind die ersten Pusteln eingetrocknet, die Haut beginnt sich mit Krusten zu bedecken... oder es hebt sich die Epidermis ab. Dabei haben sich an den Rändern neue Pusteln gebildet... Manchmal dauert dieser Zustand nur einige Tage, manchmal auch längere Zeit, indem dieselben Plätze auch mehrmals neuerlich Pusteln produzieren können; oder zwischen den wiederholten Ausbrüchen liegen Remissionen, von der Dauer einiger Tage bis einiger Wochen... Eines Tages fällt das Fieber, ... allgemeine Schuppung tritt ein... der Patient bietet das Bild einer typischen Psoriasis. Diese... heilt ab, bis nach kürzerer oder längerer Zeit eine neue Attacke erfolgt..." Von Zumbusch charakterisierte 1910

mit dieser Beschreibung den in Schüben auftretenden Krankheitsverlauf der Psoriasis pustulosa generalisata. Er beobachtete bei seinem Patienten neun "Attacken" die zum Teil mehrere Monate anhielten und sich als wiederholte Pustelausbrüche, im Abstand von Tagen bis Wochen, darstellten (312). Was von Zumbusch als "Attacke" bezeichnete, kann auch als Eruptionsphase betrachtet werden, in der die exsudative Schwelle erniedrigt ist und verschiedenste Reize, im Sinne von Provokatoren, Pusteleruptionen auslösen können. Diese Phasen können Wochen oder Monate dauern und sind in ihrer Eigendynamik therapeutisch nur schwer zu beeinflussen: In Schüben wird der gesamte Körper, im Abstand von nur wenigen Tagen, von Pusteln bedeckt, die kaum zu Krusten aufgetrocknet sind bevor die nächste Eruption erscheint. Dieser Rhythmus bleibt bestehen, bis die Intervalle länger, die Pustelaussaat schwächer und das Allgemeinbefinden besser werden.

Nach Rückbildung der Hauterscheinungen können Jahre vergehen bevor der nächste generalisierte Pustelschub auftritt. Meist ist die Dauer des Intervalls jedoch auf wenige Monate beschränkt (23, 71, 98, 56, 258, 48, 256, 9, 152, 163).

Prakken (1957) sowie Schuppener und Kobner (1957) sind besonders auf die Rhythmik der PPG eingegangen. Prakken will bei einem Patienten im Verlauf von acht Jahren an die 300 Pustelschübe beobachtet haben (228). Schuppener und Kobner stellten bei zwei Patienten individuelle Zyklen der pustulösen Exazerbationen von vier und fünf Tagen fest, die sich über Monate erstreckten (252). Degos beobachtete 1967 eine "pustulose récidivante" die sich über Jahre in drei- bis viertägigen Pustelschüben äußerte (62) und auch Braverman (1972) und Stein (1971) konnten rhythmische Eruptionen über Monate bzw. Jahre verfolgen (42, 266).

Eindrucksvoll wurden die Zyklen der Psoriasis pustulosa bei Kindern beschrieben: Wendt (1932) schilderte Pusteleruptionen in fünftägigen Abständen bei einem achtjährigen Mädchen (293), Leibiger und Jakobi (1967) beobachteten einen zehn Tage Rhythmus (174), Levene (1972) wöchentliche Schübe von jeweils zwei Tagen Dauer (178), Kahn (1972) und Beylot (1973) sahen bei Kindern wiederholte Pusteleruptionen, zum Teil über viele Monate (141, 20).

Wie aus von Zumbusch's Schilderung des Krankheitsverlaufes hervorgeht, ist die PPG von schweren Allgemeinsymptomen begleitet. Diese äußern sich zunächst in subjektiven Mißempfindungen wie Abgeschlagenheit, Frösteln und Brennen auf der Haut. Zusammen mit der Pusteleruption treten dann auf: Fieber, welches parallel zum Ausmaß der Hautveränderungen Spitzen von über 40°C. erreichen kann, Beschleunigung der Blutkörperchengeschwindigkeit, Leukozytose bei relativer Neutrophilie und später häufig Hypalbuminämie und Anämie. Bei vielen Patienten wurden außerdem Lymphknotenschwellungen und Gelenkschmerzen im akuten Schub festgestellt (282, 98, 9, 42, 47, 63, 15, 140, 147, 163, 209, 180, 310, 185).

Einen Fall von gesicherter PPG ohne Fieber, Leukozytose oder Störung des Allgemeinbefindens veröffentlichte Schäfer 1921; die typische Morphologie, der jahrelange schubweise Verlauf, die positive Psoriasis Anamnese, die begleitende Arthropathie sowie die histologische Untersuchung sicherten die Diagnose (245). In Beckers Beobachtung die 1918 veröffentlicht wurde, fehlt außer den systemischen Symptomen, der charakteristische Verlauf: es trat nur ein pustulöser Schub auf (15). Wie auch bei Streitman's Patient (1955), der wiederholte Pustelschübe ohne jegliche Allgemeinsymptome hatte, handelt es sich möglicherweise um eine Psoriasis vulgaris cum pustulatione (270).

### 1.3.2.2. Sonderformen

Impetigo herpetiformis Hebra: Die Impetigo herpetiformis verläuft in allen Aspekten wie die Psoriasis pustulosa generalisata (v. Zumbusch) (120,81,102,154,15,106,280,68). Zu den schweren Allgemeinsymptomen kommt bei diesem Krankheitsbild jedoch eine Hypokalzämie, die zu tetanischen Krämpfen führen kann (143,164,176).

Acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau: Die generalisierte Form der Acrodermatitis continua suppurativa (ACS) ist ebenfalls durch schubartige Pusteleruptionen und schwere Allgemeinsymptome charakterisiert (110,71,125,158,269,150,281).

Erythema-annulare-centrifugum-artige Psoriasis cum pustulatione (EACP):

Die EACP unterscheidet sich, außer durch die typische Morphologie, durch einen wesentlich mildereren Verlauf von der PPG. Die auffallend rasche Entwicklung und Involution der Hauterscheinungen lassen die Zyklen bei der EACP sehr kurz werden, wenn auch der Gesamtverlauf häufig wesentlich länger ist als bei der PPG (165,233,67). Allgemeinsymptome fehlen meist (46,197,54,117,264) oder beschränken sich auf leichtes Fieber und eine geringe Beschleunigung der BKS (41,233,1,67).

Komplikationen treten bei der EACP selten auf. Ein maligner Verlauf, wie er von Lapière (1959) beschrieben wurde, ist bisher nicht mehr beobachtet worden (165). Mackie und Burton (1974) beobachteten jedoch eine Patientin, bei der sich nach mehr als 17-jährigem Verlauf einer EACP eine renale Amyloidose entwickelte (186).

### 1.3.2.3. Komplikationen und Begleiterkrankungen

Komplikationen entstehen bei der PPG häufig durch die ausgedehnten Hautveränderungen. Es wurden jedoch während akuter Schübe auch Lungenveränderungen und Darmstörungen beobachtet, die eine Mitbeteiligung der Bronchial- und Intestinalschleimhäute am systemischen Krankheitsgeschehen möglich erscheinen lassen. Für die psoriatische Arthropathie, die häufigste Komplikation der PPG, scheint durch das gehäufte Vorkommen des HLA-B27-Antigens eine besondere genetische Disposition gegeben zu sein.

Allgemeines: Komplikationen entstehen im akuten Schub bei der PPG direkt oder indirekt durch die gesteigerte Hautdurchblutung und die starke Exsudation von Plasma aus den betroffenen Hautarealen. Fox et al. (1965) fanden bei erythrodermischen und exfoliativen Hautzuständen thermoregulatorische Störungen. Diese äußerten sich zunächst in Frösteln und Zittern durch Wärmeverlust und führten dann zu einer Erhöhung des Sollwertes der Körpertemperatur, was vorübergehende Fieberschübe und nachfolgend, eine relative Hypothermie, trotz subfebriler Temperaturen, bewirkte (78). Außerdem fanden die Autoren eine, um zwei Drittel gegenüber Normalpersonen, erhöhte Hautdurchblutung und bei neun von 11 Patienten, einen stark gesteigerten Grundumsatz, welcher durch den erhöhten Hautstoffwechsel zu erklären ist (78).

Braverman (1972,1980) fand, in der Haut von Patienten mit PPG, veränderte arterielle Kapillaren die keine Basalmembran hatten und Lücken aufwiesen durch welche Leukozyten, Erythrozyten und Albumin austraten (42,43,36). Zusammen mit der gesteigerten Hautdurchblutung machte er in seiner Untersuchung diese Gefäße für die, um mehr als doppelt beschleunigte Halbwertszeit von  $J^{125}$ -markiertem Albumin verantwortlich (42). Als Folgen des Albuminverlustes können auftreten:

sekundäre Hypokalzämie (51,76,163,42), Ödeme (245,64) und Hypovolämie, welche das Auftreten von Thrombophlebitiden und Lungenembolien begünstigt (312,69,124,219). Als physiologische Kompensation des gesteigerten peripheren Blutflusses kann aber auch eine Hypervolämie resultieren, die zu erhöhtem venösen Druck und kardialer Dekompensation führen kann (78).

Lungenbeteiligung: Möglicherweise steht der oben beschriebene Mechanismus auch im Zusammenhang mit den häufig gefundenen Lungenveränderungen, die sich als basale Rasselgeräusche, trockene Bronchitiden oder auch schwere Pneumonien zeigen (312,143,177,203,17,47,124,62,174,180,51,163). Zachariae (1976) fand bei 16 von 18 Patienten mit PPG röntgenologische Zeichen für eine Lungenkrankung, bei zehn dieser Patienten im Sinne einer Fibrose, bevor eine Methotrexattherapie durchgeführt wurde (303). Der Autor schließt die Möglichkeit einer Mitreaktion der Bronchien und Lungen, als Teil des PPG-Syndromes nicht aus, erwähnt aber auch die Therapie mit Glukokortikosteroiden als mögliche Ursache für gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber bakteriellen und viralen Infektionen (306,163).

Leberbeteiligung: Die mögliche Beteiligung der Leber bei schweren Psoriasisformen, als genetisch determinierte, gesteigerte Bereitschaft eine Leberzirrhose zu entwickeln, wurde zwar untersucht (307), ist aber durch den Einsatz von Methotrexat bei diesen Patienten, schwer zu beurteilen (162,218,305). Bei PPG wurde in einigen Fällen im akuten Schub, eine vorübergehende Erhöhung der alkalischen Phosphatase festgestellt (51,92). Bravermann konnte 1972 bei seiner Patientin, durch Bestimmung der ebenfalls erhöhten 5'-Nukleotidase den hepatischen Ursprung der alkalischen Phosphatase nachweisen (42). Shelley fand 1967 biopsisch eine Pericholangitis (255) und Warren (1974) beobachtete einen Patienten, der außer einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase, auch erhöhte Bilirubinwerte aufwies und einen Ikterus entwickelte (292).

Nierenbeteiligung: Das vorübergehende Nierenversagen bei demselben Patienten wurde als Auswirkung der temporären Minderperfusion auf Grund der massiven Flüssigkeitsverluste durch die Haut gedeutet (292). Der reduzierte renale Blutfluß hatte hier zur tubulären Nekrose geführt. Kurzfristige Reduktion der Urinausscheidung wurde mehrfach bei PPG im akuten Schub beobachtet (228,42,234). Eine seltene Komplikation der PPG ist die renale Amyloidose. Diese wurde bisher bei fünf Patienten beobachtet; bei drei dieser Patienten bestand bereits seit vielen Jahren eine psoriatische Arthropathie (16,186). Die Verbindung von PPG bzw. Psoriasis arthropathica mit Amyloidose ist auch pathogenetisch bemerkenswert. Berger (1969) erklärte die Entstehung von Amyloid bei PPG durch die anhaltende Stimulation des Retikuloendothelialen Systems, oder durch Synthese abnormer Immunglobuline (16), während Stankler (1969) Mukopolysaccharide als Verbindung zwischen den beiden Krankheitsbildern ansah (265).

Darmbeteiligung: Sie wurde bei einigen Patienten während akuter Schübe von PPG als "dermatopathische Enteropathie" (257) mit Malabsorptionszuständen beobachtet und wurden aus diesem Grund vorwiegend im Zusammenhang mit erniedrigten Serumkalziumspiegeln diskutiert. Marks und Gold (1968) deuteten die intestinale Malabsorption bei ihrer Patientin als auslösenden Faktor für die Hautreaktion (197). Copeman und Bold (1965) fanden bei ihrem Patienten eine erhöhte Stuhlfettausscheidung im akuten Schub und erklärten damit den erniedrigten Serumkalziumspiegel (51).

Feiweil und Cairns berichteten 1967 von einem Patienten den sie, auf Grund seiner erniedrigten Serumkalziumwerte, als Impetigo herpetiformis diagnostizierten. Dieses Symptom erwies sich jedoch als sekundär zu einem Malabsorptionszustand, der durch schwere Unterernährung eine Lungentuberkulose reaktivierte und zusammen mit diesem infektiösem Geschehen, den Pustelschub provozierte (76).

Risum (1973) beobachtete bei einem Patienten die pustulöse Exazerbation einer Psoriasis vulgaris, ausgelöst durch Hypokalzämie auf Grund eines primären Hypoparathyreoidismus zusammen mit Prednisontherapie. Die Steatorrhoe trat bei diesem Patienten sekundär zu den Hauterscheinungen auf und normalisierte sich nach deren Abklingen (234).

Aus diesen Berichten geht hervor, daß die Beziehung von Malabsorption mit erniedrigtem Serumkalziumspiegel zu generalisierten pustulösen Hauterscheinungen noch nicht geklärt ist. Auf die Rolle der Hypokalzämie als möglicher auslösender Faktor für Impetigo herpetiformis und PPG wird später noch eingegangen.

Gelenkbeteiligung: Als häufigste Komplikation der Psoriasis ist seit langem die psoriatische Arthropathie bekannt (Unna zit. nach 236, 288, 138). Eine psoriatische Arthropathie kann bei 5-7% der Patienten mit Psoriasis vulgaris festgestellt werden (300, 38). Ihre Häufigkeit verhält sich jedoch proportional zur Schwere der Hautveränderungen, sodaß Gelenkveränderungen bei der psoriatischen Erythrodermie und der PPG wesentlich häufiger zu finden sind (134, 123, 306, 191).

Die psoriatische Arthritis ist rheumaserologisch negativ und tritt in 80-90% der Fälle nach den psoriatischen Hauterscheinungen auf (206, 300). Die Gelenkveränderungen stellen, ähnlich den Hauterscheinungen, ein Spektrum dar, welches von Gelenkschmerzen ohne erkennbaren röntgenologischen Befund bis hin zu schwersten, mutilierenden Arthropathien reicht (162, 206). Dieses Spektrum kann klinisch in drei Gruppen klassifiziert werden (Wright 1978):

1. Psoriasis arthropathica vom distalen Typ,
2. Psoriasis arthropathica vom mutilierenden Typ,
3. Psoriasis arthropathica vom Typ der primär chronischen Polyarthrit.

Die Psoriasis arthropathica vom mutilierenden Typ tritt häufig bei der PPG und der psoriatischen Erythrodermie auf (38). Befallen sind meist zahlreiche Gelenke der Hände und Füße, sowie das Achsenskelett (Wirbelsäule, Ileosakralgelenke). Mutilationen der Fingerendglieder durch Osteolyse und Weichteilatrophen sind auch die wichtigsten Komplikationen der Acrodermatitis continua suppurativa (109, 156, 139, 73, 125, 11, 237). Auffällig sind bei den Arthropathien in Verbindung mit pustulösen Psoriasisformen die synchronen Exazerbationen und Remissionen der Hauterscheinungen und der Gelenksbeschwerden (129, 17, 47, 21, 151, 145, 185).

Das Überzufällig häufige Vorkommen des HLA-B27-Antigens bei allen pustulösen Psoriasisformen, dem Morbus Reiter und dem Morbus Bechterew läßt die Frage nach der Beziehung zwischen Psoriasis, psoriatischer Arthropathie und Psoriasis pustulosa aufkommen (306, 191, 25).

HLA-B27 wird bei Patienten mit Psoriasis vulgaris nur gehäuft festgestellt, wenn gleichzeitig eine Psoriasis arthropathica mit Erkrankung sowohl des Achsenskelettes, im Sinne einer Spondylitis oder Sacroileitis und der peripheren Gelenke besteht (272, 146, 145, 25).

Die bei der Psoriasis vulgaris überzufällig häufig gefundenen HLA-Antigene B13, Bw17 und Bw37 sind bei den verschiedenen Formen der Psoriasis pustulosa nicht gehäuft festzustellen (294,249, 272,146). Einige Autoren sehen auf Grund dieser Ergebnisse in den pustulösen Psoriasisformen von der Psoriasis vulgaris getrennte Krankheitsbilder (272), möglicherweise mit bakterieller Pathogenese (303,306).

Die "Sonderstellung im Rahmen des psoriatischen Formenkreises der EACP wird auch in Bezug auf Arthropathien und HLA-Antigene deutlich. Eine Gelenkbeteiligung wurde bei dieser Form der Psoriasis pustulosa generalisata bisher nicht beobachtet und bei den bisher untersuchten Patienten fanden sich keine für Psoriasis vulgaris oder Psoriasis pustulosa charakteristischen HLA-Antigen Muster (230,264,67).

#### 1.3.2.4. Prognose

Die Prognose der Psoriasis pustulosa generalisata ist durch den morphologischen Typ mitbestimmt. Bei der klassischen Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) besteht eine starke Tendenz zur Spontanheilung, auch nach jahrelangem Verlauf, wenn während den akuten Schüben Komplikationen vermieden werden können (312,242).

Generalisierte Pustelschübe, die von lokalisierten Psoriasis pustulosaformen ausgehen, haben nur eine geringe Tendenz zur Spontanremission (228,281,242). In dem von Ryan und Baker 1968 untersuchten Patientengut verstarben sieben von 11 Patienten, deren Psoriasis pustulosa generalisata sich aus einer Acrodermatitis continua suppurativa entwickelt hatte, an den Folgen der Krankheit. Die EACP hat, auf Grund der geringen systemischen Symptome, die beste Prognose, wenn auch die Hauterscheinungen über viele Jahre rezidivieren können (61,2,242).

Der geringere Einsatz von Glukokortikosteroiden und Zytostatika zusammen mit neuen therapeutischen Möglichkeiten wie Photochemotherapie und aromatischen Retinoiden, hat die Prognose der Psoriasis pustulosa generalisata in den letzten Jahren wesentlich verbessert (241,131,222).

#### 1.3.3. Auslösende Faktoren (Provokationsfaktoren)

Verschiedene exogene und endogene Provokationsfaktoren können den Übergang einer klinisch latenten, genotypischen Psoriasis in eine klinisch manifeste, phänotypische Psoriasis auslösen. An Provokationsfaktoren im Sinne von Infektionen, hormonellen Störungen oder Medikamenten ist immer zu denken, wenn eine Psoriasis pustulosa generalisata als Erstmanifestation der psoriatischen Disposition auftritt und typische Psoriasis vulgaris Herde erst nach Rückbildung der Pusteleruption auftreten. Die akute Exazerbation einer schon Jahre bestehenden Psoriasis vulgaris mit Übergang in das klinische Bild der Psoriasis pustulosa generalisata kann auch durch die genannten Faktoren provoziert werden, muß jedoch differentialdiagnostisch gegen die Psoriasis vulgaris cum pustulatione abgegrenzt werden.

### 1.3.3.1. Medikamente

Außerlich angewendete Medikamente: Von Zumbusch's Patient machte "ranzige Pyrogallussalbe" für seinen ersten Pustelschub verantwortlich (312). Es zeigte sich im Verlauf der Zeit daß verschiedene Psoriasis therapeutika wie Cignolin (250) Quecksilberhaltige Salben (113,250) und Steinkohleteer (219,163) generalisierte Pustelschübe provozieren können. Auch die äußerliche Anwendung hochwirksamer Glukokortikosteroid Cremes und Salben auf größeren Körperflächen, besonders unter Okklusion, provozierte bei einigen Patienten generalisierte Pusteleruptionen (24,8,122,180).

Systemisch angewendete Medikamente: Unter den innerlich angewandten Medikamenten wurde zuerst Arsen (113,252,23) und Salvarsaninjektionen (245,282,250) als Auslöser für generalisierte Pustelschübe beschrieben. Später wurde über das Auftreten akuter generalisierter Pusteleruptionen nach Einnahme von Aspirin (62, 255,180,266), Resochin (250), Sulfonamiden (163,180), Jod(255,41,266), Penicillin (180), Oxyphenbutazon und Phenylbutazon (232), Betablockern (77,263,) und Lithium berichtet (182,238,171,259).

Besonders häufig wurden generalisierte Pustelschübe jedoch während oder nach der systemischen Glukokortikosteroidtherapie beobachtet (152,9).

Die Verbindung zwischen der Einnahme dieser verschiedenartigen Medikamente und dem Auftreten von generalisierten Pustelschüben wirft die Frage nach einem möglichen gemeinsamen Pathomechanismus auf. Voorhees et al. (1975) betrachten als mögliche Erklärung einen veränderten epidermalen Stoffwechsel des cyclischen Adenosinmonophosphates (cAMP), der durch verschiedenste Faktoren gestört werden kann (267). Die Autoren stützen diese Überlegung auf die gemeinsame Wirkung von Lithium, Antimalariamitteln, Betablockern und Jod, die alle die epidermale cAMP Konzentration vermindern und auf diese Weise potentielle Auslöser der Psoriasis pustulosa generalisata sein sollen (267).

Auch die Überlegungen von Reshad et al. (1983) zu der Wirkung von Phenylbutazon und Oxyphenbutazon bestätigen Voorhees et al.: solche Medikamente, aber auch Aspirin, hemmen die Prostaglandin-Synthetase. Prostaglandin E<sub>2</sub> wirkt stimulierend auf die Adenylzyklase. Eine reduzierte Produktion dieses Mediators führt folglich zu verminderten cAMP Konzentrationen. Als alternative Erklärung für die Provokation von Pusteleruptionen durch Butazolidinderivate, sehen die Autoren die Anhäufung von leukotaktischen Stoffen, den Leukotrienen. Diese werden bei gehemmter Prostaglandinsynthese vermehrt, über den Lipoxygenase Metabolismus, aus Arachidonsäure gebildet (112,232,99).

Für Lithium konnte von Rothstein et al.(1978) ein zellulärer Mechanismus nachgewiesen werden, der möglicherweise das Auftreten von pustulösen Hauterscheinungen begünstigt: Lithium verdoppelt die Anzahl der zirkulierenden neutrophilen Granulozyten und verlängert deren Lebensdauer, ohne sie in ihrer Reaktion auf chemotaktische Reize zu hemmen (238).

Shelley (1967) postulierte für die Wirkung von Jod, bei der Provokation von Pusteleruptionen, die Hemmung der Dihydrofolatreduktase. Dieses Enzym steuert wichtige Stoffwechselschritte bei der Synthese der DNS und wird durch Jod stimuliert, durch Methotrexat und Aminopterin aber gehemmt (255).

**Glukokortikosteroide:** Während zwischen den oben genannten Medikamenten und der PPG nur vereinzelt eine Verbindung aufgedeckt wurde, häuften sich Beobachtungen von generalisierten Pustelschüben nach Einführung der Glukokortikosteroide in die dermatologische Therapie zu Beginn der 50er Jahre (3,228,250,47,209,277,309). Kingery schrieb 1961: "Pustulöse Dermatosen wurden erst während der Steroid-Ära zum Problem und stellten sich (auch erst in dieser Zeit) als solches dar" (152).

Baker und Ryan stellten 1968 die Ergebnisse einer Fragebogenstudie von 104 Patienten mit PPG vor: Ein Drittel (34 von 104) der Patienten entwickelte erstmals unter Therapie mit Glukokortikosteroiden oder nach deren Entzug generalisierte Pusteleruptionen (9). Außerdem stellten die Autoren fest, daß die Behandlung mit Glukokortikosteroiden den Krankheitsverlauf der PPG verlängert, indem häufiger Rezidive und schwere Rebound-Phänomene nach Reduktion der Steroiddosis auftraten als bei anderen Therapieformen (8).

Yasuda et al. (1976) stellten eine ähnliche Entwicklung in Japan fest. Von 1922 bis 1952 wurden nur zwei Patienten mit PPG registriert. Zwischen 1952 und 1973 wurden 34 Patienten mit diesem Krankheitsbild beobachtet. Bei 24 dieser Patienten konnte der erste generalisierte Pustelschub mit Glukokortikosteroid-Therapie oder deren Entzug in Verbindung gebracht werden (302).

Kingery (1961) betrachtete als pustelprovozierenden Mechanismus der Glukokortikosteroide die, durch Dosisreduktion oder Absetzen der Glukokortikosteroide, induzierte Leukozytose und die Aufhebung der forcierten Membranstabilisierung (152).

Voorhees et al. (1975) konnten für Glukokortikosteroide und cAMP parallele Wirkungen auf Zellen nachweisen. Beide Metaboliten stimulieren die zelluläre Differenzierung und hemmen die Proliferation. Außerdem wirken Glukokortikosteroide normalisierend auf das gestörte Verhältnis von cAMP und cGMP indem sie in bestimmten Geweben die intrazelluläre cGMP-Konzentration senken können (289).

### 1.3.3.2. Infektionskrankheiten

Infektionskrankheiten werden häufig mit der Erstmanifestation und mit Exazerbationen bei der Psoriasis vulgaris in Verbindung gebracht (5). Für die PPG gilt gleiches; es gibt zahlreiche Berichte über generalisierte Pustelschübe, die durch Infektionskrankheiten provoziert wurden. Dabei handelte es sich in den meisten Fällen um Infektionen der oberen Luftwege im Sinne von grippalen Infekten oder Angina tonsillaris (282,113,216,62,268,51,180,250). Aber auch Fokalinfectionen (151,140), Urethritis (129,279), Orchitis und Prostatitis (51,301), sowie Hautinfektionen (Streptokokken) wurden beschrieben (282,113,7). Karvonen (1975) untersuchte 16 Patienten mit PPG und fand bei einem Drittel seiner Patienten Exazerbationen der Krankheit nach Infektionen der oberen Luftwege (145).

Kingery vermutete als Auslöser der pustulösen Exazerbationen die infektbedingte Leukozytose, während Ryan und Baker (1971) endogene Schwankungen im Kortisolspiegel als mögliche Ursache betrachteten (152,7). Bei Infektionen durch Streptokokken wurden auch toxische (1) und allergische Reaktionen (153) diskutiert.

Die Möglichkeit einer Kreuzreaktion von Streptokokken-Antigenen mit den HLA-Antigenen der Patienten wurde von Svejgaard und Nielsen 1974 untersucht: Die Autoren konnten jedoch bei 156 Patienten keine positive Korrelation zwischen erhöhten

Antistreptolysin-O- und Antistreptokokken-Hyaluronidase Titern und dem Auftreten von HLA-B13 und Bw17 feststellen (272). Zachariae (1976) betrachtet auf Grund des gehäuftten Vorkommens von HLA-B27 bei der PPG, dem Morbus Reiter und der Yersinia-Arthritis eine bakterielle Infektion als möglichen Auslöser für die Haut- und Gelenk-erscheinungen (303,306). Eine enterale, bakterielle Infektion verursacht die Yersinia-Arthritis und ist auch häufig in der Anamnese von Patienten mit Morbus Reiter feststellbar (226, 116,183).

Bei Berichten über eine mögliche infektiöse Provokation von Pustelschüben muß berücksichtigt werden, daß häufig gleichzeitig Medikamente eingenommen wurden die auch pustulöse Eruptionen provozieren können wie z.B. Aspirin, Sulfonamide und andere Antibiotika.

### 1.3.3.3. Hypokalzämie und Schwangerschaft

Die Bedeutung der Hypokalzämie als Provokationsfaktor für die Impetigo herpetiformis, als Sonderform der PPG, ist bereits seit Beginn dieses Jahrhunderts bekannt (246). Le Coultant (1972) betrachtete die Hypokalzämie als klassisches Symptom aller sterilen Pustulosen (173). Dieser Auffassung steht jedoch die geringe Anzahl von Patienten gegenüber, bei denen im akuten Schub einer Impetigo herpetiformis oder PPG, ein erniedrigter Serumkalziumspiegel festgestellt wurde. Auch muß bei diesen Berichten zwischen primärer Hypokalzämie, die einen möglichen Provokationsfaktor für die Hauterscheinungen darstellen kann (143,151,106,286,174,190) und sekundärer Hypokalzämie, die sich bei ausgedehnten Hauterscheinungen sekundär entwickelt, unterschieden werden (164,205, 262,280,51,174,9,58,42,163,190).

Einige Autoren berichteten über eine Besserung der pustulösen Hauteruptionen unter Kalziumsubstitution (287,58,76,234), Lapière jedoch betont 1958, daß Normalisierung des Serumkalziumspiegels Rezidive nicht verhindern kann (164).

Psoriasis vulgaris bessert sich meist während der Schwangerschaft (100); für die PPG stellt die Gravidität jedoch einen möglichen Provokationsfaktor dar, auch wenn keine Hypokalzämie besteht (17,113,59,93,280,147,281,37).

Bei Shelley's Patientin (1967) bestand eine PPG während vier Schwangerschaften, die jeweils mit Fehlgeburten endeten; jedoch keine Hauterscheinungen bei zwei weiteren Schwangerschaften mit normaler Geburt (255). Dieselbe Patientin reagierte in gleicher Weise auf orale Progesterongaben und erlitt regelmäßige prämenstruelle Schübe. Yasuda et al. lösten bei einer Patientin durch Gabe von Clomiphen einen Pustelschub aus, den sie auf den induzierten Progesteronanstieg zurückführten (302).

Da pustulöse Hauteruptionen meist erst in der zweiten Schwangerschaftshälfte auftreten und viele dieser Patientinnen auch prämenstruell Exazerbationen erleben, scheint Progesteron bei diesen Erscheinungen eine besondere pathogenetische Bedeutung zu besitzen (154,61,266,302).

Eine mögliche Verstärkung der Progesteronwirkung durch eine gleichzeitig bestehende Hypokalzämie ist nicht auszuschließen.

#### 1.3.3.4. Andere Auslösende Faktoren

Traumen und psychische Belastungssituationen sind als Provokationsfaktoren der Psoriasis vulgaris bekannt und wurden auch bei einigen Patienten als Auslöser für generalisierte Pusteleruptionen beschrieben. Die Beobachtung daß generalisierte Pustelschübe durch Sonnenlichtexposition provoziert werden können ist hinsichtlich der Erfolge mit Photochemotherapie bei PPG bemerkenswert.

Traumen: Als Provokationsfaktor für die Acrodermatitis continua suppurativa wurden meist Traumen der Fingernägel oder der Finger angegeben (110,73,158,150,205,281). Die Verletzungen heilten schlecht und wandelten sich schließlich in pustulöse Herde um. Nach der heutigen Auffassung der Acrodermatitis continua suppurativa als Variante der Psoriasis pustulosa palmaris et plantaris könnte der Zusammenhang zwischen Trauma und Hauterscheinungen als Köbner-Phänomen gedeutet werden. Hamann (1936) berichtete von einem Patienten dessen PPG durch ein Kopftrauma ausgelöst worden war (113).

Psychische Faktoren: Stress und sein biochemisches Substrat, nämlich der Anstieg des endogenen Kortisolspiegels, tritt physiologischerweise im Zusammenhang mit Schwangerschaft und Infektionskrankheiten auf. Schwankungen des endogenen Kortisolspiegels könnten in diesen Situationen möglicherweise zur Provokation generalisierter Pusteleruptionen beitragen (242). Psychische Belastung wurde von einigen Autoren als auslösender Faktor erwähnt und scheint besonders bei Kindern und bei der EACP von Bedeutung zu sein (70,69,59,141,233,180,1).

Sonnenbestrahlung: Bei einigen Patienten wurden generalisierte Pustelschübe durch Sonnenlichtexposition provoziert (140,250,13,62). Ein schweres Rezidiv beobachteten Landry und Müller (1972) bei einem Patienten nach einem Sonnenbrand, der durch eine Höhen-sonne verursacht worden war (163).

Angesichts der Erfolge mit Photochemotherapie (PUVA) bei PPG, auch im akuten Schub, lassen sich diese Beobachtungen möglicherweise durch die gesteigerte Hautdurchblutung, oder durch eine Traumatisierung der Haut durch Sonnenbestrahlung erklären.

#### 1.3.4. Histologische Befunde

Bereits Ende des letzten Jahrhunderts wurden die histologischen Veränderungen der Psoriasis eingehend untersucht (192, Auspitz, Unna, Kromayer zit. bei Haslund 1913). Die Beobachtungen der verschiedenen Autoren deckten sich weitgehend in der Feststellung von Akanthose, Parakeratose, Kapillarerweiterung, epithelialer Proliferation und leukozytärer Infiltration. Über die zeitliche Sequenz, mit der diese Veränderungen auftreten und über die pathogenetische Bedeutung die ihnen zukommt, bestehen jedoch auch heute noch unterschiedliche Ansichten (31,28,34,52,137,162,86).

Mikroabszesse: Munro (1898) lokalisierte den Ausgangspunkt der Entstehung eines Psoriasisherdes in der oberflächlichen Hornschicht. Er definierte die Primärläsion als Abszeß, der durch die Ansammlung von 20 bis 200 "gelapptkernigen" Leukozyten in

Vakuolen, zwischen zurückgedrängten Epidermiszellen, entsteht (211). Sabouraud (1904) betrachtete diese Elementarläsion als Ausdruck einer besonderen Reaktionsform der Epidermis, die er als Exozytose bezeichnete. Beide Autoren sahen in Akanthose, Parakeratose und perivaskulärer Infiltration sekundäre Veränderungen, als Folge der Bildung des spezifischen Mikroabszesses, den sie als kutane Abwehrreaktion gegen eine mikrobielle Infektion deuteten (Sabouraud zit. nach Schäfer 1927, 245).

Haslund würdigte 1913 die bisher erschienenen Arbeiten in seiner Diskussion über "Die Histologie und Pathogenese der Psoriasis", und beschrieb die von Sabouraud beobachtete "Epithelsuppuration" an Hand von eigenem Material: die stärkere Entwicklung eines intra-zellulären Exsudats führt zu einer Sprengung der epithelialen Struktur mit unregelmäßiger Höhlenbildung. Innerhalb dieser Höhlen bleibt nur das Fasersystem der Zellen erhalten. Hinzu kommt ein reichliches zelluläres Exsudat, die Wanderzellen drängen in die Hohlräume und bilden Leukozytennester, die zu Eiterseen zusammenfließen können. Der leukozytäre Strom bewegt sich nach oben, zur Hornschicht hin, welche die Decke des Mikroabszesses bildet (118).

Die spongiforme Pustel: Haslund's Beschreibung der Munroschen Mikroabszesse bei der *Psoriasis vulgaris* nimmt vorweg, was Kogoj im Jahr 1927 als Charakteristikum der *Acrodermatitis continua suppurativa* bezeichnete: die spongiforme Pustel.

"Sie besteht darin, daß die in die durchfeuchtete Epidermis eingewanderten Leukozyten, die Epidermis zerstörend, zwischen aber auch in diese selbst eindringen bzw. an deren Stelle treten und so zuerst eventuell nur einzellige Pusteln gebildet werden..... durch Zusammenschluß zweier oder mehrerer der beschriebenen, aller kleinsten Leukozyten-gefüllter Hohlräume (entstehen) kleinere und größere Pusteln, die von einem Trabekelsystem durchzogen werden, das ganz an das Gerüst eines Schwammes erinnert, dessen verschieden große Lücken mit kleinen Steinchen gefüllt sind" (157).

Nachdem Blum und Bralez (1938) die spongiforme Pustel bei *Impetigo herpetiformis* beschrieben hatten und Lever (1949) dieselbe beim Morbus Reiter und dem Keratoderma Blenorragicum nachgewiesen hatte (zit. nach Kogoj 1951) konnte sich Kogoj entschließen das Vorkommen der spongiformen Pustel auch bei der *Psoriasis pustulosa* anzuerkennen (158): "Mit der Feststellung daß in die Gruppe der Hautkrankheiten bei denen eine spongiforme Pustel vorkommt auch die *Psoriasis pustulosa* gehört, rücken wir von der von uns 1937 und 1938 vorgetragenen Ansicht ab, daß die schwammartige Pustel noch als differentialdiagnostisches Symptom zwischen *Acrodermatitis continua* und *Psoriasis pustulosa* dienen könnte."

Lever's Ansicht (1954) daß "...wirkliche pustulöse Veränderungen bei der *Psoriasis* nicht vorkommen" (179), konnte sich nicht halten und Lapière (1961) klassifizierte alle Krankheitsbilder, die als gemeinsamen histologischen Merkmal die spongiforme Pustel aufweisen, außer dem Morbus Reiter, als Variationen des psoriatischen Formenkreises (166).

Von differentialdiagnostischer Bedeutung ist die spongiforme Pustel bei der Unterscheidung zwischen der *Psoriasis pustulosa generalisata* und der *Pustulosis subcornealis* (261, 92, 89) sowie zwischen der *Psoriasis pustulosa palmaris et plantaris* und der *Pustulosis palmaris et plantaris* (276, 303, 37): Diese sterilen Pustulosen sind durch einkammerige Pusteln von den pustulösen *Psoriasis*-formen zu unterscheiden, während die Lage der Pusteln keine sichere Trennung ermöglicht.

Die Lage der spongiformen Pustel ist abhängig vom Alter

der untersuchten Veränderung: Munro, Haslund und Kogoj beschrieben sie als sub- oder intracorneal, Streitmann als intraepithelial (211,118,157,270). Neumann und Hard (1974) betrachteten als Ort der Pustelbildung das Acrosyringium, an dem die Zellen des epidermalen Schweißdrüsenausführungsganges degenerieren und dadurch zum Kollabieren des Ganges führen. Analog zu miliaren Pusteln bildet sich die spongiforme Pustel, nach Angabe der Autoren, um den verödeten Schweißdrüsenang (213). Braun-Falco (1984) lokalisiert die spongiforme Pustel in die "oberen Epidermisschichten" (37).

Kapillaren: Untersuchungen zur Entstehung der Mikroabszesse bei Psoriasis machten bald auf Veränderungen der dermalen Kapillaren aufmerksam. Civatte (1924) erkannte erstmals als Quelle des Leukozytenstromes, dilatierte, papilläre Kapillaren durch die Serum und Leukozyten austraten. Er betrachtete dies als primäre Veränderung, der Parakeratose und Mikroabszeßbildung folgen (50), Pinkus (1965) bestätigte diese Ergebnisse und sprach von einer "psoriasiformen Gewebsreaktion", die durch den rhythmischen Ausstoß von Serum und Leukozyten aus "squirting papillae" charakterisiert sei, aber auch beim seborrhoischen Ekzem vorkommen soll. Pinkus betonte jedoch, daß dieser dermale Prozess eine primäre Störung innerhalb der Epidermis nicht ausschließe (227). Diese kapillären Veränderungen sind bei den "exsudativen Maximalvarianten" der Psoriasis, den pustulösen Formen, besonders ausgeprägt (37). Kingery et al. (1961) beobachteten bei der PPG daß der Pusteleruption ein Erythem vorausging, in dem sich histologisch dilatierte Kapillaren fanden, die von neutrophilen Granulozyten gefüllt waren (152). Braverman (1972) fand bei PPG sowohl in erkrankter als auch in klinisch gesunder Haut, abnorme, arterielle Kapillaren. Diese Gefäße zeigten elektronenmikroskopisch Lücken und eine kaum ausgebildete Basalmembran, durch die neutrophile Leukozyten hindurchtraten (42,43). Braun-Falco und Maciejewski (1977) konnten diese Ergebnisse bestätigen: im oberen Corium fanden sich dilatierte Kapillaren, häufig völlig von Neutrophilen und Erythrozyten ausgefüllt, mit zahlreichen Lücken und Fenestrierungen, durch die neutrophile Leukozyten austraten und ein deutliches Ödem in den subepidermalen Coriumschichten verursachten. Dieses Ödem könnte, nach Ansicht der Autoren zu einer Permeabilitätssteigerung des dermo-epidermalen Überganges führen und zirkulierenden Immunkomplexen den Durchtritt in die Epidermis ermöglichen (36).

Diese auffälligen Veränderungen der papillären Kapillaren und der massive Einstrom neutrophiler Leukozyten erscheinen, nach neueren Untersuchungen jedoch sekundär aufzutreten. Über die Bedeutung der Gefäße schrieb Ryan (1930): "das Blutgefäß ist nicht die Ursache der Psoriasis, aber ein integraler Bestandteil derselben" (240) und Krueger (1981) schrieb über die Leukozyten: "es gibt zahlreiche Hinweise, daß der Neutrophile wichtig für die Ätiopathogenese der Psoriasis ist....aber der Neutrophile scheint keine inhärente Störung zu besitzen, die zur Auslösung eines Psoriasisherdes führen könnte" (162,181,253).

#### 1.3.4.1. Immunhistopathologie

Heute stehen immunologische Phänomene im Vordergrund der Diskussion über die Entstehung der Psoriasis (194,52,36,137,162,86). Jablonka et al.(1979) konnten mit indirekter Immunfluoreszenzmikroskopie in Psoriasissschuppen Stratum-coeum-Antigen/ Stratum-corneum-Antikörper-Komplexe nachweisen. Bei der Entstehung dieser Immunkomplexe werden stark chemotaktisch wirkende Komplement-spaltprodukte freigesetzt (137). C3a, eine dieser leukotaktisch wirkenden Komplementkomponenten, wurde von Tagami und Ofuji (1977) in wesentlich höherer Konzentration in Schuppen von Patienten mit Psoriasis pustulosa als in Schuppen von Patienten mit Psoriasis vulgaris nachgewiesen(274). Die höhere C3-Konzentration in den Schuppen von Patienten mit Psoriasis pustulosa generalisata ist möglicherweise durch die größere Menge von Serum in den Schuppen dieser stark exsudativen Form der Psoriasis zu erklären.

Ullmann et al.(1980) konnten mittels direkter immunfluoreszenzmikroskopischer Untersuchung granuläre C3-Ablagerungen in den Gefäßwänden und am dermo-epithelialen Übergang, bei Psoriasis vulgaris und bei Psoriasis pustulosa generalisata nachweisen(281).

Diese Ergebnisse könnten die Permeabilitätsstörungen der papillären Kapillaren ( "squirting papillae ",Pinkus) und die massive Ansammlung von neutrophilen Leukozyten in den oberen Epidermisschichten bei der Psoriasis pustulosa generalisata erklären (36,137,283).

#### 1.3.5. Therapie

Die Behandlung der PPG stellt auch heute noch eine Herausforderung dar. Die Schwere der Hautveränderungen und der Allgemeinzustand lassen bei dieser Form der Psoriasis die äußerliche Behandlung in den Hintergrund treten. Akute Pustelschübe müssen rasch beherrscht werden um Komplikationen zu verhindern und eine langfristige Rezidivprophylaxe, die mit möglichst geringen Nebenwirkungen für den Patienten belastet ist, sollte angestrebt werden. Da die Ursache der PPG noch ungeklärt ist, kann von allen angewendeten Therapieformen nur eine unspezifische, morboastatische Wirkung erwartet werden. Die verschiedenen bisher eingesetzten Medikamente waren entweder in ihrer Wirkung unzuverlässig oder belasteten die Patienten mit gravierenden Nebenwirkungen. Erst in den letzten zehn Jahren wurden mit der Photochemotherapie und den aromatischen Retinoiden Behandlungsmöglichkeiten entwickelt, die sowohl im akuten Schub als auch in der Rezidivprophylaxe der PPG äußerst wirksam sind und nur geringe Nebenwirkungen zeigen.

##### 1.3.5.1. Ältere Therapieformen

Von Zumbusch (1910) stellte, nach langjähriger Behandlung seines Patienten, fest: " Die Therapie hat keinen sichtbaren Einfluß...". Der Krankheitsverlauf der PPG ist jedoch durch spontane Exazerbationen und Remissionen charakterisiert, so daß die Wirksamkeit angewendeter Medikamente schwer zu beurteilen ist. Es wurde vereinzelt über Erfolge mit den verschiedensten Mitteln berichtet, so z.B. Arsen(245), Quecksilber(287), Eosinpinselfungen (96), Quinacrin Hydrochlorid(53) und Tabakinfus(228). So extreme Behandlungsmethoden wie Röntgenkastration (101) und Elektrokoagulation des Mandelkerns im Telencephalon, sollen nur

beispielhaft erwähnt werden um die Ratlosigkeit, die lange Zeit gegenüber diesem schweren Krankheitsbild herrschte, zu verdeutlichen (258).

Erfahrungen mit Therapien, die bei einer größeren Anzahl von Patienten mit PPG angewendet wurden, werden im Folgenden zusammengefasst.

#### 1.3.5.2. Antibiotika

Obwohl die PPG eine sterile Pustulose darstellt, wurden wiederholt Versuche mit den verschiedensten Antibiotika unternommen. Meist zeigten diese Mittel keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf (64,106,228,164,152,256,133,51,258,174,58,266,81). Auf der Ausschaltung von Infekten als Provokationsfaktoren basieren die wenigen Berichte über gute bis sehr gute Wirkung von Antibiotika (Penicillin, Tetrazykline, Cephalosporine) auf die Hautveränderungen und das Allgemeinbefinden bei PPG (151,65,47,147,133,46,200,201,186).

Champion (1955) beobachtete z.B. wiederholt gute Rückbildung der Hauterscheinungen unter Behandlung mit Tetrazyklingen. Er diskutiert mögliche Wirkungsmechanismen und begründet die antibiotische Wirkung mit einer lokalisierten Infektion, die über eine unspezifische Stressreaktion die pustulöse Exazerbation hervorruft (47). Auch Mackie und Burton (1974) sahen in einer durch Blutkulturen nachgewiesenen Bakteriämie und begleitender Leukozytose aggravierende Faktoren für die Entstehung der Hautläsionen. Sie erklärten hiermit die gute Wirkung von Breitpektrumantibiotika bei ihrer Patientin, obwohl weitere Blutkulturen negativ ausgefallen waren (186). Katzenellenbogen und Feuerman (1966) beobachteten das Abheilen der Hauterscheinungen unter Tetrazyklintherapie (147), und auch Calvert (1967) und Hurtez et al. (1963) berichteten über Besserung der Hautveränderungen durch Tetrazykline, jedoch in Kombination mit Glukokortikosteroiden (46,133). Das auffallende Überwiegen von Tetrazyklinen in den Berichten über erfolgreiche Antibiotikatherapie bei der PPG ist, nach heutiger Auffassung, wahrscheinlich auf eine Hemmung der Leukozytenfunktion zurückzuführen (37).

MacFayden und Lyell (1871) sahen in einer Sepsis, verursacht durch Koagulase-positive Staphylokokken, die Ursache der PPG und konnten diese auch in Blutkulturen wiederholt bei sieben Patienten nachweisen. Durch den Einsatz geeigneter Antibiotika (Cloxacillin, Cefaloridin und Streptomycin) konnten alle Patienten rasch geheilt werden (201,202).

Im Gegensatz dazu stehen Untersuchungen von Matta (1974): Dieser konnte bei acht Patienten mit PPG weder aus dem Blut noch aus dem Pustelinhalt Keime anzüchten (210).

#### 1.3.5.3. Sulfapyridin und Sulfone

Sulfapyridin wurde erstmals von Sulzberger (1939) in die Dermatologie eingeführt. Er konnte damit bei einem Patienten mit langjährig bestehender Acrodermatitis continua suppurativa eine Rückbildung der Hautveränderungen erreichen (271). Ähnlichen Erfolg hatte Hall (1944) bei einem Patienten mit Impetigo herpetiformis (107). Prakken hingegen sah (1957) keine Wirkung bei der PPG (228) und Lindgren und Groth (1976) beobachteten bei vier Patienten regelmäßige Verschlechterung der pustulösen Hautveränderungen nach Sulfapyridin Gabe (180).

Diaminodiphenylsulfon (DADPS, DDS, Dapson) gilt als Mittel

der Wahl bei der Pustulosis subcornealis; Sneddon und Wilkinson (1979) sehen in dem Ansprechen der Hauterscheinungen auf Dapsone ein differentialdiagnostisches Merkmal zur Trennung der Pustulosis subcornealis von der PPG, die sich nach Ansicht dieser Autoren nicht durch Dapsone beeinflussen läßt (261,230,233). Dieser Auffassung stehen Untersuchungen von Sanchez et al. (1983) gegenüber: sie konnten bei 13 von 21 Patienten mit Pustulosis subcornealis eine Besserung der Hautveränderungen unter Dapsone-Behandlung nicht feststellen (244). Macmillan und Champion (1973) hingegen sahen mit Dapsone gute Ergebnisse bei der PPG (188).

#### 1.3.5.4. Glukokortikosteroide

Glukokortikosteroide sind bei PPG an sich sehr wirkungsvoll. Mit ihnen ließen sich erstmals die akuten Entzündungserscheinungen der PPG rasch und wirkungsvoll unterdrücken: Das Allgemeinbefinden und der Hautzustand besserten sich häufig innerhalb von Stunden (106,198,252,268). Bald zeigte sich jedoch, daß man mit Glukokortikosteroiden auch generalisierte Pustelschübe provozieren und daß auch das Absetzen von Glukokortikosteroiden zu schweren, pustulösen Exazerbationen führen kann (47,164,152,280,76). Um Rezidive zu verhindern, mussten die Erhaltungsdosen zunehmend gesteigert werden, bei entsprechender Zunahme der Nebenwirkungen (262,250,310,174,266).

Auf die Studie von Baker und Ryan (1968) über die Bedeutung der Glukokortikosteroide als auslösender Faktor für generalisierte Pustelschübe wurde bereits eingegangen. Dieselben Autoren untersuchten auch die Wirkung der Glukokortikosteroide bei der Behandlung der PPG und veröffentlichten 1969 und 1971 Schlußfolgerungen über die Therapie und Prognose dieses Krankheitsbildes (241,242). Nach ihrer Ansicht sollte die systemische Anwendung von Glukokortikosteroiden bei der PPG vermieden werden, weil sie den Krankheitsverlauf verlängern. Die Autoren berichteten über weniger anhaltende Remissionen, häufigere Rezidive und schwere Rebound-Phänomene bei den Patienten die mit Glukokortikosteroiden behandelt wurden, gegenüber den mit Methotrexat behandelten Patienten. Auch waren die Nebenwirkungen stärker ausgeprägt und zum Teil irreversibel; dies trug wesentlich zu der größeren Anzahl von Todesfällen in der Glukokortikosteroid behandelten Gruppe bei (Mortalität: 15 von 50 Patienten gegenüber 2 von 33 nicht Kortikosteroid behandelten Patienten) (8,241).

Trotz dieser Tatsachen sahen die Autoren folgende Indikationen für systemische Glukokortikosteroidtherapie bei PPG:

1. Akute Schübe von PPG, bei denen Methotrexat kontraindiziert ist oder Komplikationen wie Malabsorption und Stoffwechselentgleisungen auftreten oder eine Polyarthrit die Gebrauchsfähigkeit der Gelenke bedroht.
2. Annuläre und Exanthematisch Formen der PPG sollten konservativ behandelt werden und Glukokortikosteroide nur örtlich verwendet werden.

Die Richtlinien von Baker und Ryan bezüglich der bezüglich der Glukokortikosteroidanwendung haben auch heute noch im wesentlichen Gültigkeit. Sie können jedoch auf Grund der neuen therapeutischen Möglichkeiten die mit der Photochemotherapie und den aromatischen Retinoiden gegeben sind, noch enger gefaßt werden (55,309,91,193).

### 1.3.5.5. Methotrexat

Die Wirkung von Methotrexat beruht auf der kompetitiven Hemmung der Folsäurereduktase. Die Reduktion von Folsäure zu Tetrahydrofolsäure ist für die DNS-Synthese und somit für die zelluläre Replikation erforderlich. Durch Störung der DNS-Synthese wirkt Methotrexat hemmend auf die Epidermopoese in der psoriatischen Haut. Außerdem hat Methotrexat eine direkte hemmende Wirkung auf die gesteigerte Granulozytenchemotaxis (304,291).

Baker und Ryan (1971) betrachteten Methotrexat als Mittel der ersten Wahl bei PPG, da es gegenüber der systemischen Glukokortikosteroidtherapie einige Vorteile besitzt: es wurden weniger Therapieversager beobachtet, unter Methotrexat traten seltener Rezidive auf und das Absetzen des Medikamentes führte nur selten zu einem Rebound-Effekt (8,180,214,306,55).

Die Anwendung von Methotrexat ist jedoch durch eine Reihe von Kontraindikationen und Nebenwirkungen beschränkt: Methotrexat kann nicht eingesetzt werden bei Patienten mit Leber- und Nierenerkrankungen, Magen- und Duodenalulzera, Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie, bei Frauen mit Kinderwunsch oder während der Schwangerschaft, bei Kindern und bei Patienten mit chronischen infektiösen Erkrankungen (214,37).

Nebenwirkungen von Methotrexat sind: toxische Knochenmarksdepression, Leberzirrhose und Lungenfibrose (241,214,55). Auch über das Auftreten einer Pneumonitis unter Methotrexattherapie wurde berichtet<sup>(84)</sup>. Die Wichtigste dieser Nebenwirkungen ist die Leberzirrhose, deren Entwicklung von der Methotrexatdosis und der Therapiedauer, sowie von verschiedenen Risikofaktoren beeinflusst wird. Diabetes, Adipositas, vorherbestehende Leberschäden und besonders Alkoholkonsum während der Methotrexattherapie begünstigen die Entstehung einer Leberzirrhose, die auch nach Absetzen von Methotrexat progredient verlaufen kann (55,218,162,305).

Diese Tatsachen erklären warum Methotrexat bei PPG meistens erst eingesetzt wurde um hohe Glukokortikosteroiddosen senken zu können, oder wenn andere Therapien versagt hatten (277,46,94,219,16,134,278,194,230).

Als Indikationen für Methotrexat betrachtet Zachariae (1985) heute:

1. Schwere Formender Psoriasis vulgaris
2. Erythrodermische Psoriasisformen
3. Arthritis psoriatica (305)

Die Anwendung von Methotrexat bei PPG wurde durch die Erfolge mit oraler Photochemotherapie und aromatischen Retinoiden eingeschränkt (127,222). In Kombination mit diesen neuen Therapieformen bleibt Methotrexat weiterhin ein wertvolles Medikament zur Behandlung der PPG, besonders bei Patienten mit begleitenden Arthropathien (285,90,304).

Kombination von Methotrexat und oraler Photochemotherapie: Kombination von Methotrexat und PUVA kann bei Patienten, deren pustulöser Eruptionsdruck durch alleinige PUVA-Therapie nicht beherrscht werden kann, Erfolge erzielen. Auch können zur Rezidivprophylaxe über längere Zeiträume die Methotrexat und UVA-Gesamtdosen fast die Hälfte reduziert werden (175). Hönigsmann und Wolff (1985) sehen in der kombinierten Behandlung mit Methotrexat und PUVA eine Methode um Patienten ohne schwere Exazerbationen von der Antimetabolitentherapie zu entwöhnen (128,296,182).

#### 1.3.5.6. Hydroxyharnstoff:

Hydroxyharnstoff (Litalir<sup>®</sup>) hemmt wie Methotrexat die DNS-Synthese in proliferierenden Geweben (172,214). Auf diese Wirkung sind auch die Komplikationen der Hydroxyharnstofftherapie zurückzuführen, zu denen die Entwicklung einer makrozytären Anämie und die Depression der Leukopoese im Knochenmark gehören (214,55,207). Die Reduktion der Leukozytenzahlen im Blut, wird von Stein et al. (1971) und Jablonska et al. (1979) als mögliche, zusätzliche Wirkung bei PPG angesehen (266,137).

Stein et al. (1971) veröffentlichten erste Erfahrungen mit Hydroxyharnstoff bei PPG. Vier Patienten, bei denen Methotrexat und Glukokortikosteroide versagt hatten, sprachen sehr gut auf Hydroxyharnstoff an: Hauterscheinungen und Leukozytose bildeten sich rasch zurück, mit Erhaltungsdosen von 1 g/Tag konnten Rezidive verhindert werden; nach Absetzen des Medikamentes trat kein Rebound-Effekt auf und Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet (266). Auch Lindgren und Groth (1976) beobachteten bei sechs Patienten mit PPG eine gute Rückbildung der Hauterscheinungen unter Hydroxyharnstoff. Sie benötigten hierzu jedoch höhere Dosen (1,5-2,0 g/Tag) und die Wirkung trat durchschnittlich erst nach acht Tagen ein (180). Auf Grund dieser Berichte scheint Hydroxyharnstoff bei PPG wesentlich wirksamer zu sein als bei Psoriasis vulgaris, bei der die Wirkung sehr langsam eintritt und meist ungenügend bleibt (235,55).

Über die Wirkung anderer, bei Psoriasis vulgaris verwendeter Zytostatika, wie Azarabin und Mykophenolsäure, liegen für PPG keine Berichte vor. Novotny (1976) erprobte jedoch Buthiopurin bei zwei Patienten mit PPG und gab eine gute Wirkung an (217).

#### 1.3.5.7. Photochemotherapie (PUVA):

Photochemotherapie (PUVA) beruht auf der kombinierten Anwendung von 8-Methoxyypsoralen (8-MOP) (Meladinine<sup>®</sup>) und langwelligem UV Licht (UVA). Die Wirkung erklärt sich wahrscheinlich durch eine vorübergehende Hemmung der DNS-Synthese in epidermalen und dermalen Zellen, indem sich Photoaddukte zwischen DNS-Basen und dem photoaktivierten 8-MOP ausbilden (35,29). Es werden jedoch auch immunologische Mechanismen diskutiert (296).

Nachdem sich PUVA (= Photochemotherapie mit Psoralen innerlich und UVA) als wirkungsvolle Therapie der Psoriasis vulgaris erwiesen hatte, wurden auch bald Versuche mit dieser neuen Therapie bei der Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) (PPG) unternommen (29,35,297,102):

Gschnait (1982) beurteilt die Wirkung von PUVA bei PPG als "hocheffizient". Er betont aber daß die Technik der Photochemotherapie bei PPG besonders schwierig ist, da ein zu vorsichtiges therapeutisches Vorgehen keinen klinischen Effekt zeigt, eine Überdosierung jedoch im Sinne eines Köbner-Phänomens zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes führen kann (102).

Mizuno et al. (1976) berichteten von drei Patienten, deren PPG weder durch Glukokortikosteroide noch durch Methotrexat unterdrückt werden konnte. Durch zusätzliche Photochemotherapie mit oraler und lokaler Applikation (20mg oral, 0,3% lokal) von 8-MOP konnten die Pusteleruptionen bei zwei Patienten beherrscht und Rezidive durch alleinige Photochemotherapie verhindert werden.

Bei einem Patienten mit geringen systemischen Symptomen war Photochemotherapie ohne zusätzliche Glukokortikosteroid- oder Methotrexat-Anwendung auch bei der Behandlung des akuten Pustelschubes erfolgreich (204).

Hofmann et al. (1977) berichteten über ihre Erfahrungen mit PUVA bei vier Patienten mit PPG: Es wurden 0,6 mg/kg 8-MOP (Meladinine®) verabreicht und anschließend eine UVA Ganzkörperbestrahlung, mit Initialdosen zwischen 1 und 2 Joule/cm<sup>2</sup>, durchgeführt. Bis Erscheinungsfreiheit erreicht war, wurde viermal pro Woche bestrahlt, anschließend wurde eine Erhaltungstherapie mit zuerst zwei, später nur noch einer Behandlung pro Woche fortgesetzt. Um Erscheinungsfreiheit zu erreichen, wurden durchschnittlich 17 Behandlungen und Gesamtenergien von durchschnittlich 47,5 J/cm<sup>2</sup>, benötigt. Rezidive traten bei keinem Patienten, auch nach Beendigung der Erhaltungstherapie, auf. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug ein Jahr (131). Hönigsmann et al. (1977) erreichten ähnlich gute Ergebnisse mit Photochemotherapie bei acht Patienten mit PPG. Sie verwendeten dasselbe Behandlungsschema wie Hofmann et al., begannen jedoch bei einigen Patienten mit höheren UVA Initialdosen (bis 5 J/cm<sup>2</sup>). Erscheinungsfreiheit wurde bei allen Patienten nach 13,5 ± 10 Behandlungen und UVA Gesamtdosen von 50,5 ± 44,6 Joule/cm<sup>2</sup> erreicht. Rezidive traten nur bei einem Patienten unter der Erhaltungstherapie auf, sie sprachen aber gut auf fortgesetzte Photochemotherapie an. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug eineinhalb Jahre (127). Drei der Patienten die vor Beginn der PUVA Behandlung systemisch mit Glukokortikosteroiden oder Methotrexat vorbehandelt worden waren, benötigten wesentlich höhere Gesamtdosen von UVA bis zur vollständigen Rückbildung der Hautveränderungen, gegenüber den vorher allein äußerlich behandelten Patienten (98,3 ± 36,0 gegenüber 21,9 ± 9,6 J/cm<sup>2</sup>). Dasselbe beobachteten auch Gschnait et al. (1977) bei Patienten mit generalisierter Psoriasis vulgaris unter PUVA Therapie. Beide Autoren erklären die notwendigen höheren UVA Gesamtdosen bei systemisch vorbehandelten Patienten mit den schweren Rebound Phänomenen, die Gschnait et al. bei 54 % ihrer Patienten nach Absetzen der systemischen Therapie beobachten konnte (103).

Die Nebenwirkungen der Photochemotherapie sind im Allgemeinen gering. Zu den häufigen akuten Nebenwirkungen gehören Juckreiz, lokalisierte Hautreizungen und Übelkeit; selten wurde das Auftreten von Hypertrichose, naevus-spilusartigen Hautpigmentierungen, akneiforme Follikulitiden und subungualen Blutungen beobachtet (29, 130, 131, 297, 35).

Die Möglichkeit von Langzeitwirkungen muß jedoch bei der Photochemotherapie berücksichtigt werden, besonders wenn diese über lange Zeit und mit hohen UVA Dosen durchgeführt wird.

Ein frühzeitiges Altern der Haut ist unter Photochemotherapie zu erwarten, Linsentrübungen wurden jedoch bisher nur im Tierversuch beobachtet (55, 297, 296).

Die Frage der Karzinogenität der PUVA Therapie kann noch nicht endgültig beantwortet werden. Ergebnisse der ersten Langzeitstudien sind widersprüchlich: Halprin (1981) verglich die Ergebnisse von drei Studien, die in Innsbruck, Cleveland und Boston, über Beobachtungszeiträume zwischen vier und fünf Jahren, durchgeführt worden waren. Er kam zu dem Schluß, daß PUVA Therapie die Anzahl der Hautkarzinome nicht erhöht, jedoch möglicherweise als Kokarzinogen wirken kann (112). Diese additive Wirkung bei der Entstehung von Hautmalignomen diskutierten auch Hofmann et al. (1979) bei Patienten, die vor der PUVA Therapie mit Arsen behandelt

worden waren (131a). Stern et al. (1984) veröffentlichten bisher die umfassendste Studie ; es wurden 1380 Patienten mit Psoriasis, die PUVA behandelt worden waren, durchschnittlich 5,7 Jahre beobachtet. Die Ergebnisse zeigten für Patienten, deren Psoriasis mit PUVA behandelt wurde, ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung 50-fach erhöhtes Risiko, ein Plattenepithelkarzinom der Haut zu entwickeln (267). Dieses Risiko ist dosisabhängig: Patienten mit hochdosierter Behandlung haben ein 13-fach höheres Risiko, als solche die niedere UVA Dosen erhalten haben. Dies spricht nach Ansicht des Autor dafür, daß die PUVA Therapie ein unabhängiges Karzinogen für das Plattenepithelkarzinom der Haut darstellt.

Wolff (1985) hingegen sieht in der kurzen Latenzzeit zwischen PUVA Behandlung und der Entwicklung eines Tumors ein Argument gegen eine Initiatorrolle und für einen Promotoreffekt von PUVA bei der Karzinogenese. Er betrachtet als einzig eindeutiges Ergebnis der Studien von Hönigsmann et al. (1980) und Stern et al. (1984) die Tatsache, daß Patienten die vor der PUVA Behandlung mit anderen potentiellen karzinogenen Therapieverfahren, wie ionisierender Bestrahlung oder Arsen, behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko tragen Hautkarzinome zu entwickeln. Wolff betont jedoch, daß das biologische Verhalten der bisher beobachteten Tumoren als wenig aggressiv eingestuft wurde und daß Basaliome und Plattenepithelkarzinome leicht und frühzeitig zu diagnostizieren und durch Exzision zu behandeln sind (128,267,296).

PUVA und örtlich angewendete Glukokortikosteroide: PUVA Therapie kann mit verschiedenen örtlich angewendeten Medikamenten kombiniert werden, z.B. mit Dithranol (224) oder Glukokortikosteroiden. Letztere bieten sich bei PPG auf Grund ihrer raschen entzündungshemmenden Wirkung an. Schmoll et al. (1978) betrachten als Vorteile der kombinierten Behandlung die durch Glukokortikosteroide beschleunigte Besserung der Hautveränderungen und die durch PUVA erhaltenen langen Remissionen (247). Mahrle et al. (1985) hingegen, sehen keinen Vorteil durch zusätzliche Anwendung von Glukokortikosteroiden bei PUVA Therapie, da gegenüber alleiniger PUVA Behandlung häufiger Rezidive auftraten (189).

#### 1.3.5.8. Aromatische Retinoide:

Retinoide sind synthetische Derivate des Vitamin A und seines Metaboliten, der Vitamin A-Säure. Das aromatische Retinoid Etretinat (Tigason®) (Ro 10 9359) ist ein Retinoid der 2. Generation und hat sich in 15-jähriger klinischer Erprobung als wirksame orale Mono- oder Kombinationstherapie (z.B. mit Cignolin, Teer, PUVA) aller Psoriasisformen erwiesen. Ein Metabolit des Etretinat, die freie aromatische Säure (Ro 10-1670), deren Vorteil in der wesentlich schnelleren Eliminationszeit liegt und die polyaromatischen Arotinoide (Ro 13-6298) der 3. Generation, die bereits in kleinsten hormonähnlichen Dosierungen sehr wirksam sind, befinden sich noch in klinischer Erprobung. Die Wirkungsweise von Etretinat, des am längsten untersuchten aromatischen Retinoids bei der Psoriasis ist noch nicht vollständig aufgeklärt, zeigt jedoch verschiedene Angriffspunkte:

- Etretinat - unterdrückt die Proliferation epidermaler Keratinozyten im Psoriasisherd, während es die mitotische Aktivität in gesunden Zellen stimuliert
- beeinflusst die epidermale Differenzierung in

Richtung nicht verhornender Zellen, was sich in dem Auftreten von "mucus-like-material" (MLM) als "mucous metaplasia" zeigt (30).

- Etretinat scheint immunmodulierende Wirkungen zu entfalten, indem es die Funktion von immunkompetenten Zellen verändert. (Makrophagen und T-Lymphozyten werden aktiviert.
- es hemmt die pathologische Einwanderungstendenz neutrophiler Granulozyten in die Epidermis
- und scheint einen Angriffspunkt im Bereich des Arachidonsäurestoffwechsels und seiner Metaboliten (Prostaglandine, Leukotriene) zu besitzen (91,221,30).

Außer diesen Wirkungsmechanismen werden noch eine Reihe weiterer Wirkungen untersucht. Die neuen Erkenntnisse die durch die Erforschung der Angriffspunkte der aromatischen Retinoide gewonnen wurden, werden wesentlich zur Aufklärung der Psoriasis Pathogenese beitragen (289).

Klinische Anwendung: Voorhees und Orfanos (1981) betrachten das aromatische Retinoid Etretinat (Tigason®) heute als :  
" die beste, alleinige orale Therapie schwerer Psoriasisformen, insbesondere der Psoriasis pustulosa, sowohl der lokalisierten als auch der generalisierten Formen" (291). Diese Aussage stützt sich auf eigene Erfahrungen und diejenigen zahlreicher Beobachter die bei schwersten Formen der Psoriasis vulg. und PPG die Wirkung von Etretinat untersuchten (80,90,104,168,195,87,74).  
Orfanos et al. behandelten neun Patienten mit generalisierter und acht Patienten mit lokalisierter Psoriasis pustulosa mit Etretinat. Unter einer Dosis von 0,5 - 1,0 mg/kg täglich waren 13 der Patienten innerhalb von vier bis acht Wochen erscheinungsfrei. Die Patienten mit PPG sprachen besser auf Etretinat an als Patienten mit Psoriasis pustulosa palmaris et plantaris, unter denen sich auch der einzige Patient befand, bei dem Etretinat keine Wirkung zeigte (222). Wolska et al. (1980) erreichten bei neun von zehn Patienten mit PPG unter Etretinat Therapie fast vollständige oder vollständige Erscheinungsfreiheit innerhalb von einem oder zwei Monaten. Ein Patient, der nicht auf Etretinat ansprach, litt an einer Septikämie, die von den Autoren auf die vorher angewendete systemische Glukokortikosteroidtherapie zurückgeführt wurde. Wolska et al. verabreichten Etretinat in einer Dosis von 1 mg/kg täglich, maximal jedoch 75mg/die. Zur Rezidivprophylaxe benötigten vier der Patienten Erhaltungsdosen von 0,3 - 0,8mg/kg täglich über einen Zeitraum von sieben Monaten bis zu drei Jahren, dem Zeitpunkt der Veröffentlichung. Bei fünf Patienten wurde Etretinat abgesetzt. Drei dieser Patienten hatten nach sechs- bis achtmonatigen Intervallen Rezidive, die jedoch gut auf erneute Behandlung mit 1 mg/kg Etretinat täglich, ansprachen (298). Zwei Patienten blieben ein und eineinhalb Jahre rezidivfrei.

Orfanos fasste 1981 seine Erfahrungen mit der Etretinat Therapie zusammen und betonte, daß die klinische Form der Psoriasis berücksichtigt werden muß:  
Bei PPG sind hohe Dosen notwendig (ca.75 mg Etretinat täglich), die Pusteln trocknen jedoch innerhalb von wenigen Tagen und bilden sich innerhalb einer Woche zurück. Die orale Etretinat Behandlung sollte in dieser Dosierung mindestens drei Wochen

durchgeführt werden, bevor die Dosis langsam reduziert wird. Eine vorzeitige Dosisreduktion war von erneuten Pusteleruptionen begleitet (221). Gollnick und Orfanos beurteilen 1985 den Erfolg der oralen Retinoidbehandlung bei pustulösen Psoriasisformen mit 80 - 100% (91).

Arthropathien: Die Wirkung von Etretinat (Tigason®) auf psoriatische Arthropathien wird unterschiedlich beurteilt. Goerz und Orfanos (1978) sowie Vanderveen (1982) konnten bei ihren Patienten keine Besserung der Gelenkbeschwerden unter Etretinat Therapie beobachten, während Wolska et al. (1983) bei drei von fünf Patienten eine wesentliche Besserung der Arthralgien unter der Initialtherapie feststellen konnten und ein weiterer Patient unter der Erhaltungstherapie nahezu schmerzfrei wurde (90, 285, 298). Gollnick und Orfanos beurteilen 1985 auf Grund eigener Erfahrungen und der vorliegenden Literatur die Besserung der Gelenkbeschwerden mit ca. 50 % (91).

Arotinoid (Ro 13-6298): Fritsch et al. (1984) behandelten 12 Patienten mit psoriatischer Arthropathie über 1,5 - 5 Monate mit Arotinoid. Eine signifikante Besserung der Gelenkbeschwerden trat bei zehn der Patienten nach ca. vier Wochen ein, bei zwei Patienten erst nach sechs bis acht Wochen. Die Gelenke zeigten zu diesem Zeitpunkt keinerlei aktive Entzündungszeichen und die Patienten waren frei von Schmerzen. Die Nebenwirkungen der Behandlung waren mild und beschränkten sich auf desquamative Cheilitis bei drei Patienten und generalisiertem Pruritus bei einem Patienten. Fritsch et al. beurteilten die Wirkung von Arotinoid als "ausgezeichnet betreffend therapeutischer Wirksamkeit, Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen und Patienten Compliance" (83).

Die Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Etretinat (Tigason®) sind denen einer Vitamin A Hypervitaminose ähnlich: Trockenheit der Mund- und Nasenschleimhäute (Nasenbluten), sowie der Lippen, im Sinne einer Cheilitis, wurden häufig beobachtet. Pruritus, palmo-plantare Desquamation, Rhagaden, Schleimhautulcerationen und Paronychien traten seltener auf (90, 104, 224, 195). Auch diffuse reversible toxische Alopezie gehört zu den seltenen Nebenwirkungen, führte jedoch bei mehreren Untersuchern zum Therapieabbruch (90, 222, 168, 298). Erhöhte Werte der Serum-Transaminasen und der alkalischen Serum-Phosphatase wurden mehrfach festgestellt, sie normalisierten sich jedoch häufig unter fortgesetzter Therapie (298, 168, 12). Cholesterin und Triglyzeride können unter Etretinat Therapie stark pathologische Werte erreichen und normalisieren sich bei einigen Patienten auch nach Absetzen des Medikamentes nur langsam (221, 37). Aus diesem Grund besteht für Patienten mit grenzwertigen Cholesterin- und Triglyzeridwerten vor Therapiebeginn eine relative Kontraindikation. Eine absolute Kontraindikation besteht für schwangere Frauen, da Retinoide stark teratogen wirken (221, 289, 12, 91).

Aromatisches Retinoid und PUVA (Re-PUVA): Eine Monotherapie mit Etretinat ist für pustulöse und erythrodermische Psoriasisformen in nahezu allen Fällen ausreichend (91). Bei chronischen Plaqueformen der psoriasis vulgaris ist jedoch eine Kombinationstherapie mit lokalen Maßnahmen oder mit PUVA häufig erforderlich um den Erfolg zu beschleunigen. Fritsch et al. (1978) weisen als Vorteile der Kombination von aromatischem Retinoid und PUVA (Re-PUVA) auf folgendes hin:

Die Reduktion der benötigten UVA Gesamtenergie, die Steigerung der Wirkung sowohl beim Abheilen der Hauterscheinungen als auch während der Erhaltungstherapie mit PUVA, sowie den Erfolg, auch bei der geringen Anzahl von Patienten, die auf PUVA Behandlung allein nicht ansprechen (77). Heidbreder und Christophers (1979) begründen die signifikant schnellere Wirkung von Re-PUVA gegenüber PUVA allein, mit der Wirkung von Etretnat auf die Hornschicht: durch die Vorbehandlung mit aromatischem Retinoid sind die Hautveränderungen frei von hyperkeratotischen Schuppen(121). Diesen Argumenten ist noch die mögliche antikarzinogene Wirkung von aromatischen Retinoiden hinzuzufügen, die einen zusätzlichen Schutz bei langfristiger PUVA Therapie darstellen könnte (170).

Bei den bisher durchgeführten Therapiestudien wurden die Patienten meist über einen verschieden langen Zeitraum (vier Tage bis sechs Wochen) mit Etretnat vorbehandelt und nach Absetzen der Etretnatmedikation mit PUVA Therapie begonnen (82,223,121). Orfanos et al.(1978) und Laurahanta et al.(1981) sahen jedoch die besten Therapieerfolge, wenn eine Überschneidung beider Behandlungsmethoden stattfand und Etretnat erst nach mehrwöchiger, gleichzeitiger PUVA Therapie abgesetzt wurde (203,157). Mashkilleysson (1983) führte zuerst eine 14-tägige PUVA Behandlung durch, verabreichte dann über 21 Tage Etretnat und fuhr anschließend wieder mit der PUVA Therapie fort, jedoch mit um die Hälfte reduzierter 8-MOP Dosis (199). Mahrle et al.(1985) führen nach Re-PUVA Behandlung keine PUVA Erhaltungstherapie durch, sondern bevorzugen bei rezidivanfälligen Patienten eine Intervalltherapie mit niedrigen Retinoiddosen (189).

Trotz unterschiedlicher Behandlungssequenzen kamen alle Beobachter zu dem Ergebnis, daß Re-PUVA alleiniger PUVA Therapie und wohl auch alleiniger Retinoidbehandlung, bezüglich der Abheilungsgeschwindigkeit besonders therapieresistenter Psoriasisformen, überlegen ist.

2. Zusammenfassende Darstellung der eigenen Kasuistika.

( 18 Patienten )

Im Krankengut der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München konnten in den Jahren zwischen 1965 und 1984 insgesamt 18 Patienten mit der Diagnose Psoriasis pustulosa generalisata (von Zumbusch) und ihren Sonderformen festgestellt werden.

2.1. Kasuistika ( 18 Patientenberichte )

Die wichtigsten Befunde, bezüglich Therapie und Verlauf der Erkrankung wurden im Folgenden kurz zusammengefasst dargestellt:

T.G. geb. 8.6.1955, fünf Jahre alt bei der ersten stationären Aufnahme. (weibl.)

Diagnose: Psoriasis pustulosa generalisata (v. Zumbusch)  
Acrodermatitis continua suppurativa

Familienanamnese: Eine Schwester der Patientin hatte als Säugling Milchschorf.

Eigenanamnese: Leer.

Anamnese: Acht Wochen nach der Geburt trat der erste generalisierte Pustelschub auf. Danach rezidierten die Pustelschübe in maximal halbjährlichen Abständen und waren immer von Fieber und Schwäche begleitet. Der jetzige Pustelschub wurde durch den spontanen Verluß einiger Fingernägel eingeleitet. Einige Tage später erschienen dann "Pickel" am Rumpf die sich rasch über den gesamten Körper ausbreiteten. Der Zustand des Kindes verschlechterte sich zunehmend und auch die Behandlung an einem auswärtigen Krankenhaus brachte nur vorübergehende Besserung.

Aufnahmebefund: Schwerkrankes Mädchen das für ihr Alter zu klein und untergewichtig ist mit Fieber um 40°C. Das Gebiß ist lückenhaft und mehrere Zähne sind nur noch als Stummel vorhanden.

Hautbefund: Die Haut zeigt das morphologische Bild der Psoriasis pustulosa generalisata mit Befall des gesamten Integuments einschließlich des Gesichtes und der Kopfhaut. An den Händen finden sich die charakteristischen Veränderungen der Acrodermatitis continua suppurativa: einige Nägel fehlen, die restlichen sind dystrophisch, verdickt und zeigen Pustelbildung am Nagelfalz. Die Patientin hat eine Lingua plicata.

Pathologische Laborbefunde: BKS 45/93mm. Leukozytose von 14,400, Stabkernige 29%, Segmentkernige 52%, Lymphozyten 14%, Monozyten 4%. Erythrozyten 4,0 Millionen, Hb 13,7%. Elektrophorese: Gesamteiweiß 6,3%, Albumine 44%, Globuline: alpha1 9%, alpha2 14,5%, beta 31,5%, gamma 19%. Stuhluntersuchung: Nachweis von Oxyureneiern. Bakteriologische Untersuchung des Pustelinhaltes: mehrfach Nachweis von Staphylokokkus aureus. Serumeisen: 9 µg%

Therapie und Verlauf

1. Stationäre Behandlung: Dauer acht Wochen.

Außerliche Therapie: Körper und Gesicht wurden mit Chlortetracyclin und Hydrocortisonhaltiger Salbe (Aureocortin®) behandelt. Am behaarten Kopf kam Schweinefett zur Anwendung.

Innerliche Therapie: Zur Besserung der Allgemeinsymptome wurden dreimal Gammaglobuline i.v. gegeben und über eine Woche Colecalciferol-Cholesterin (Vigantol®) absteigend von 5mg/die auf 2,5mg/die verabreicht. Eine Piperazinmonohydrogenphosphatbehandlung (Tasnon®) wurde wegen des Oxyurenbefalls durchgeführt. Nach Besserung des Allgemeinzustandes der Patientin wurde eine Sanier-

ung des Gebisses vorgenommen um mögliche Foci zu beseitigen.

Verlauf: Die Abheilung der Hauterscheinungen wurde durch drei weitere Pusteleruptionen, begleitet von schweren Allgemeinsymptomen, verzögert. Bei der Entlassung war die Haut der Patientin erscheinungsfrei.

Rezidivfreies Intervall: Über einen Zeitraum von acht Wochen bestanden nur Nagelveränderungen.

2. Stationäre Behandlung: Dauer drei Wochen. Die Pusteleruption trat gleichzeitig mit einer Angina tonsillaris auf. Allgemein- und Hautbefund entsprachen denen der ersten Aufnahme.

Außerliche Therapie: Die Hautveränderungen wurden mit Chlortetracyclin und Hydrocortisonhaltiger Salbe behandelt.

Innerliche Therapie: Nach Besserung des Allgemeinzustandes der Patientin wurde eine ambulante Tonsillektomie durchgeführt.

Verlauf: Nachdem sich anfänglich die obersten Hautschichten großflächig abgelöst hatten, heilten die Hautveränderungen rasch ab und das Kind konnte erscheinungsfrei entlassen werden.

Rezidivfreies Intervall: Ein Jahr und acht Monate lang hatte die Patientin nur persistierende Hautveränderungen an den Fingern und weiterhin starke Nagelveränderungen.

3. Stationäre Behandlung: Dauer sechs Wochen. Die Patientin war nun siebeneinhalb Jahre alt. Allgemein- und Hautbefund waren mit der ersten Aufnahme vergleichbar.

Außerliche Therapie: Der Körper wurde mit Chinosolbädern, Eosin und Leinöl sowie Antibiotika- und Glukokortikosteroidhaltigen Salben (Terracortil®, Leukomycin®, Jellin®) behandelt.

Innerliche Therapie: Die Schwere der Hautveränderungen und der Allgemeinsymptome machten eine systemische Triamcinolontherapie (Delphicort®), beginnend mit 24 mg tÄgl., in rasch abfallender Dosierung notwendig. Außerdem bekam die Patientin Dihydrotestosterol (AT 10) Tropfen.

Verlauf: Trotz dieser therapeutischen Bemühungen erlitt die Patientin weiterhin schwere Pusteleruptionen so daß sie in wenig gebessertem Zustand, auf Wunsch ihrer Eltern, entlassen werden mußte.

Rezidivfreies Intervall: Die Hauterscheinungen nahmen im Verlauf der folgenden Jahre an Schwere ab und wandelten sich schließlich in Psoriasis vulgaris um. Weiterhin bestanden jedoch pustulöse Hautveränderungen um die Fingernägel und schwerste Nageldystrophie unter dem Bild der Acrodermatitis continua suppurativa. Nach acht Jahren kam die Patientin wiederum in unsere Klinik.

4. Stationäre Behandlung: Dauer eine Woche. Die Patientin war nun 16 Jahre alt. Aufnahmebefund: Psoriasis vulgaris an Capillitium, Stamm, Ellenbogen und Knien. Nagelveränderungen im Sinne der Acrodermatitis continua suppurativa.

Außerliche Therapie: Die Psoriasis Herde wurden mit Cignolin und verschiedenen Glukokortikosteroidhaltigen Cremes und Salben behandelt. Die Fingernägel wurden mit Fluocinolon Salbe (Jellin®) unter Occlusion behandelt.

Innerliche Therapie: keine.

Verlauf: Die Hautveränderungen besserten sich unter genannter Therapie rasch, die Nagelveränderungen jedoch kaum.

Rezidivfreies Intervall: Neun Wochen nach ihrer Entlassung erlitt die Patientin eine lokalisierte, auf die Unterschenkel begrenzte, Pusteleruption.

5. Stationäre Behandlung: Dauer drei Wochen. Die Pusteleruption trat nach dem Tragen von Riemensandalen auf.

Außerliche Therapie: Die Beine wurden mit Chinosol-Bädern und Umschlägen behandelt.

Innerliche Therapie: Ein Triamcinolonstoß (Delphicort®) beginnend mit 20mg tägl. in rasch abfallender Dosierung wurde verabreicht.

Verlauf: Nach anfänglicher Besserung der Hauterscheinungen kam es nach zwei Wochen zu einer schweren Exazerbation, die nur durch innerliche Glukokortikosteroidbehandlung zu unterdrücken war.

Rezidivfreies Intervall: Kurz nach ihrer Entlassung erlitt die Patientin einen generalisierten Pustelschub, den sie zu Hause ausheilte. Danach blieben die Hauterscheinungen unter dem Bild der Psoriasis vulgaris mit akralen Veränderungen im Sinne einer Acrodermatitis continua suppurativa weitgehend konstant. Auf Grund einer beginnenden Generalisierung der Psoriasis hatte die Patientin vor zwei Wochen ambulant mit einer innerlichen Antibiotika- (Sefril®) und Triamcinolontherapie (Delphicort®) begonnen. Eine fortschreitende Verschlechterung der Hauterscheinungen war jedoch nicht aufzuhalten.

6. Stationäre Behandlung: Dauer vier Monate. Aufnahmebefund: 20-jährige Patientin in deutlich reduziertem Allgemeinzustand mit Fieber um 40°C und Atemnot. In der Medizinischen Klinik wurde eine Pneumonie festgestellt und zwei Wochen lang mit Cephalexin (Oracef®) behandelt. Hautbefund: Es zeigt sich eine generalisierte Pusteleruption entsprechend dem morphologischen Bild bei der ersten stationären Aufnahme. Auf der Zunge fanden sich circumäre, weißliche Beläge.
- Pathologische Laborbefunde: BKS 122/126mm, Leukozytenzahl: 11.000. Stabkernige 3%, Segmentkernige 88%, Lymphozyten 9%. Starke toxische Granulation der Granulozyten. Erythrozyten 3,55 Mill., Hb. 10,7%. Transaminasen: GOT 38U/ml. GPT 40U/ml. Serum Eisen 9 Mikrogramm.
- Mykologische Untersuchung: Mundschleimhaut, Stuhl und Zehennägel positiv für Candida albicans.
- Untersuchung mittels direkter Immunfluoreszenz: Intra-kerneales Bläschen C3 positiven Inhaltes.
- Leberbiopsie: Leberverfettung mit geringer entzündlicher Reaktion.
- Außerliche Therapie: Die Patientin wurde mit verschiedenen Glukokortikosteroidhaltigen Cremes, Zinkschüttelmixtur und Sol. Castellani behandelt.
- Innerliche Therapie: Die Patientin bekam zunächst 1,5mg Intraglobin i.v., Nystatin Drg. und Susp. (Moronal®) und weiterhin Cephalexin (Oracef®). Eine systemische Gluko-

kortikosteroidtherapie wurde mit 80mg tägl. Methylprednisolon (Urbason®) eingeleitet und die Dosis schrittweise reduziert wobei 40mg tägl. nicht unterschritten werden konnten ohne daß erneut Pusteleruptationen auftraten. Erst durch gleichzeitige Gabe von 60mg Zinksulfat täglich konnte die Methylprednisolondosis auf 4mg tägl. reduziert werden. Die Verabreichung von Isonicotinhydrazid (INH) in einer Dosis von 5mg/kg. beeinflusste den Hautzustand nicht.

Verlauf: Unter äußerlicher Therapie verschlechterte sich der Hautzustand weiterhin. Eine beginnende psoriatische Erythrodermie machte die systemische Glukokortikosteroidtherapie notwendig. Mehrfache Exazerbationen bei Versuchen die Glukokortikosteroiddosis zu senken verzögerten eine Rückbildung der Hauterscheinungen. Bei der Entlassung zeigte der Hautbefund starke Rötung des gesamten Integumentes, Striae distensae, umschriebene Areale atrophischer Haut, Teleangiektasien und coleretteartige Schuppung, jedoch keine Pusteln mehr. Außerdem bestand eine diffuse Alopecie.

Nachuntersuchung: Die Patientin kam nicht zur Nachuntersuchung.

B.S.geb. 29.4.1982, sieben Monate alt bei der stationären Aufnahme. (weibl.)

Diagnose: Erythema-annulare-centrifugum-artige Psoriasis pustulosa

Familienanamnese: Ein Bruder der Mutter litt an Psoriasis vulgaris.

Eigenanamnese: Leer

Anamnese: Im Alter von fünfeinhalb Monaten trat erstmals eine Rötung im Windelbereich auf. Einen Monat später traten gleichartige Hautveränderungen im Gesicht auf die sich unter zunehmender Schuppung langsam über den gesamten Körper ausbreiteten.

Aufnahmebefund: Atopiefalten beiderseits.

Hautbefund: Im Gesicht, am Kapillitium, an Stamm und Extremitäten zeigte sich das morphologische Bild der EACP.

Pathologische Laborbefunde: Leukozytenzahl: 20,000, Segmentkernige 30%, Lymphozyten 56%, Eosinophile 7%, Basophile 3%, Monozyten 4%. Erythrozyten 4,79 Mill. Hb. 11,6g%

Histologischer Befund: Die Veränderungen sind sehr gut mit der Diagnose Psoriasis pustulosa zu vereinbaren.

Therapie und Verlauf: Die Patientin wurde vier Wochen lang stationär behandelt.

Äußerliche Therapie: Der gesamte Körper wurde mit Flu-droxcortid Creme (Sermaka® 1/2), Lotio alba und weicher Zinkpaste 1:3 behandelt. Am behaarten Kopf wurde Olivenöl und im Gesicht Clobetasonbutyrat Creme (Emovate®) angewendet. Im Windelbereich wurde Nystatin Paste (Candio-Hermal®) mit Vioform Zinköl 0,5% überschichtet.

Innerliche Therapie: Die Patientin bekam 10 Tage lang

Erythromycin Saft (Paediathrocin®) 3x1/2 Meßlöffel  
und Doxylaminsuccinat (Mereprine®) 2x1/2 Teelöffel  
verabreicht. Außerdem bekam sie fünf Tage lang Nys-  
tatin Suspension (Moronal®) 4x2ml.

Verlauf: Unter dieser Therapie kam es zur allmählich-  
en Abheilung der Hauterscheinungen, die jedoch durch  
wiederholte Pusteleruptionen unterbrochen wurde. Bei  
der Entlassung war das Kind erscheinungsfrei.

N.I.geb.25.5.1933, 51 Jahre alt bei der stationären Aufnahme.  
(weibl.)

Diagnose: Erythema-annulare-centrifugum-artige Psoriasis pustulosa.

Familienanamnese und

Eigenanamnese: Leer.

Anamnese: Drei Wochen vor der stationären Aufnahme traten bei  
der Patientin submammär Erytheme auf, die sich lang-  
sam auf den Rücken, den Bauch und auf die oberen Ex-  
tremitäten ausbreiteten. Starker Juckreiz, kein Fieber.

Hautbefund: Der Hautbefund zeigte das Bild einer EACP mit Befall  
des Stammes und der Extremitäten. Finger- und Fußnägel  
sowie die Schleimhäute sind frei.

Pathologische Laborbefunde: BKS: 11/28mm n.W., GPT: 21U/l, Gamma GT 42U/l  
Cholesterin: 321 mg%

Histologischer Befund: Es finden sich die für Psoriasis pustulosa  
charakteristischen Veränderungen.

Therapie und Verlauf: Die Patientin wurde vier Wochen lang  
stationär behandelt.

Außerliche Therapie: Im Gesicht, Linola fett/fettfrei  
und Ungt. emulsificans. Am übrigen Integument Hautpflege-  
salbe.

Innerliche Therapie: Nach histologischer Sicherung der  
Diagnose wurde mit dem aromatischen Retinoid Etretinat  
(Tigason®) 50mg/tägl. behandelt.

Verlauf: Die Hauterscheinungen klangen unter dieser  
Medikation rasch ab und die Etretinat Dosis konnte  
bis zur Entlassung nach knapp vier Wochen auf 25mg  
jeden zweiten Tag, reduziert werden. Bei der Entlas-  
sung war die Patientin völlig erscheinungsfrei.  
Etretinat (Tigason®) 25mg/jeden 2.Tag wird ambulant  
fortgesetzt.

Nachuntersuchung: Bei der ambulanten Wiedervorstellung  
zeigten sich keine Hauterscheinungen. Etreinat (Tigason®)  
25mg/jeden 2.Tag wird ambulant fortgesetzt.

M.J.geb.12.2.1925,52 Jahre bei der stationären Aufnahme.  
(weibl.)

Diagnose:Erythema-annulare-centrifugum-artige Psoriasis pustulosa.

Familienanamnese und  
Eigenanamnese: Leer.

Anamnese: Sechs Wochen vor der stationären Aufnahme traten erstmalig "insektenstichartige" Hautveränderungen an den Zehen und am Rücken des rechten Fußes auf. Die Hauterscheinungen waren von Brennen und Juckreiz begleitet und breiteten sich im Verlauf von 6 Wochen auf den gesamten Körper aus. Vom Hausarzt wurden Fluocortolon(Ultralan®) 20mg/die, oral, sowie äußerlich Betamethason(Celestan®)-creme verordnet. Nach weiterer Verschlechterung des Hautzustandes kam es zur stationären Aufnahme.

Hautbefund: Das morphologische Bild entsprach einer EACP. Befallen war das gesamte Integument unter Bevorzugung der Extremitäten und der oberen Brustregion. Nägel und Schleimhäute waren frei.

Pathologische Laborbefunde: BKS:10/19mm, Leukozyten:10.800 mm<sup>3</sup>, Segmentkernige 53%, Eosinophile 1%, Lymphozyten 44%, Monozyten 2%.

Histologischer Befund: Die Veränderungen waren mit der klinischen Diagnose einer EACP zu vereinbaren.

Therapie und Verlauf: Die Patientin wurde 4 Wochen stat. behandelt.  
Äußerliche Therapie: keine  
Innerliche Therapie: Photochemotherapie (PUVA).  
Innerhalb von 4 Wochen wurde nach insgesamt 16 PUVA Behandlungen (jeweils 40mg Melaginine®) mit einer Gesamt-PUVA-Dosis von 51Joule/cm<sup>2</sup> Erscheinungsfreiheit erreicht.  
Verlauf: Während der initialen PUVA-Behandlung trat noch einmal eine pustulöse Exazerbation auf.

R.Th.geb.7.9.1908,75Jahre alt bei der stationären Aufnahme.  
(weibl.)

Diagnose:Erythema-annulare-centrifugum-artige Psoriasis pustulosa.

Familienanamnese und  
Eigenanamnese: Leer.

Anamnese: 2 Wochen vor der stationären Aufnahme trat eine Rötung mit Schuppung und Pustulation im Bereich der linken Mamma auf. Die Hauterscheinungen breiteten sich seitdem zentrifugal über das gesamte Integument aus.

Aufnahmebefund: Körpertemp.38,2Grad C.Struma diffusa GradII

Hautbefund: Der Hautbefund entsprach dem Bild einer EACP, mit Befall des Stammes und der proximalen Extremitäten. Nägel und Schleimhäute frei.

Pathologische Laborbefunde: BKS:33/60mm, Leukozyten 23.000 mm<sup>3</sup>,

Linksverschiebung, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Gesamteiweiß auf 6g% erniedrigt, Hypoalbuminämie, Vermehrung der alpha-2-Globuline, Blutzuckertagesprofil: Werte um 200mg% 24-Std. Urin: 2,0g Zuckergehalt.

Immunologische Untersuchungen: Immunglobulin G: erniedrigt auf 733 mg/100ml (Normwerte: 800-1800 mg/100ml)

Histologischer Befund: Der histologische Befund entsprach der Diagnose Psoriasis pustulosa.

Therapie und Verlauf: Die Patientin wurde 6 Wochen stationär behandelt.

Äußerliche Therapie: Betamethason (Diprosone®-Creme) und später Triamcinolon (Volonimat®-Salbe), zuletzt wurde nur noch Hautpflegesalbe angewendet.

Innerliche Therapie: Zu Beginn wurde die Patientin mit Methylprednisolon (Urbason®), 80mg/die, oral, sowie Propicillin (Baycillin Mega®), 4mal 1Tabl./die, oral, behandelt.

Anschließend wurde auf Etretinat (Tigason®) 50mg/die, oral, umgesetzt. Eine Pneumonie erforderte die Anwendung von Cefatoxim (Claforan®) 2 mal 2g/die, intravenös.

Verlauf: Nachdem sich die Hautveränderungen unter system. Glukokortikosteroidtherapie nicht besserten und der klin. Befund histologisch gesichert war, wurde Etretinat (Tigason®) 50mg/die, oral, verabreicht. Unter dieser Therapie kam es innerhalb von 2 Wochen zum Abheilen der Hauterscheinungen. Eine Bronchopneumonie verzögerte die Entlassung. Die Patientin konnte unter einer Erhaltungsdosis mit Etretinat (Tigason®) 25 bzw. 50mg/die im Wechsel, erscheinungsfrei entlassen werden.

Nachuntersuchung: 6 Monate nach der Klinikentlassung nahm die Patientin noch jeden zweiten Tag 25mg Tigason® ein. Die Therapie wurde gut vertragen, die Hauterscheinungen beschränkten sich auf kleine, erythemasquamöse Herde an Hals und Brust. Paronychien der beiden Großzehennägel fielen auf.

O.M.geb. 1.12.1973, 7Jahre alt bei der stationären Aufnahme. (Männl.)

Diagnose: Erythema-annulare-centrifugum-artige Psoriasis pustulosa.

Familienanamnese und  
Eigenanamnese: Leer.

Anamnese: Ausgedehnte, rezidivierende Hauterscheinungen traten bei dem Patienten seit dem Alter von 6 Monaten auf und führten zu mehreren stationären Behandlungen in türkischen Kliniken unter der Diagnose Ekzem. Die Hauterscheinungen traten monatlich auf und bestanden jeweils etwa 2-3 Wochen, ohne begleitende Allgemeinsymptome. Sie heilten spontan, unter Hinterlassung hyperpigmentierter Flecken ab.

Hautbefund: Das morphologische Bild entsprach einer EACP, mit Befall des Kopfes, des Stammes, der oberen Extremitäten und der Oberschenkel. Nägel und Schleimhäute waren frei.

Pathologische Laborbefunde: BKS: 40/82mm, Hämoglobin: 13,7g%, Leukozyten: 10.700/mm<sup>3</sup>, Neutrophilie von 69%, Eosinophilie von 9%

Immunologische Untersuchungen: IgE mit 122E/ml erhöht, Komplementfaktoren C3 und C4 erhöht (174 bzw. 30,8mikrog/ml).  
Intrakutantest: Trichophytinpositiv

Mikrobiologie: Während des ersten und dritten Schubes wurden aus den Pusteln massenhaft beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A und mäßig viel Staphylococcus aureus isoliert. Die Pustelabstriche des zweiten Schubes waren steril. Antistreptolysintiter bei Bestimmungen in zweidreiwöchigen Abständen, synchron mit Auftreten und Rückbildung der Hauterscheinungen, ansteigend und abfallend: 400, 600, 200, 300, 450 IE. Der Anti-DNase-Titer stieg während des dritten Schubes geringgradig auf 300E/ml an.

HLA-Typisierung: HLA-Phänotyp 1,24,35,21, BW 4/6,  
Genotyp A1-BW 21, AW 24-BW 35

HNO-ärztliche Untersuchung: Adenoide Wucherungen der Gaumenseimhaut, ein beherdeter Molar im Unterkiefer.

Histologischer Befund: Die Veränderungen sind mit der Diagnose Psoriasis pustulosa zu vereinbaren.

Autoradiographie: Nach unserer standardisierten Methode (Hoffmann et al. 1980) Der 3H-Thymidin-Markierungsindex im Basalzellager betrug 25,3 und lag damit im Bereich, wie er bei der Psoriasis pustulosa gefunden wird.

Therapie und Verlauf: Der Patient wurde 6 Wochen stationär behandelt.  
Äußerliche Therapie: Antibiotika und Salizylsäurehaltige Externa, später UVB-Bestrahlung.  
Innerliche Therapie: Es wurde zwei Wochen lang Erythromycin, 0,8g/die per os verabreicht, später die PUVA-Therapie mit 30mg 8-MOP (Meladinine®) und einer initialen UVA-Dosis von 0,9 Joule/cm<sup>2</sup>, begonnen.  
Verlauf: Unter äußerlicher und innerlicher Antibiotikatherapie heilte die Pusteleruption innerhalb von zehn Tagen ab. Zwei weitere Pustelschübe im Abstand von jeweils etwa zwei Wochen ließen sich durch diese Behandlung jedoch nicht verhindern. Die versuchsweise durchgeführte UVB-Bestrahlung verstärkte den Eruptionsdruck, sodaß auf PUVA-Therapie übergegangen wurde.  
Erscheinungsfreiheit wurde nach einer kumulativen UVA-Dosis von 67,5 Joule/cm<sup>2</sup> erzielt. Zur Rezidivprophylaxe wurde eine ambulante Erhaltungstherapie von zweiwöchigen PUVA-Behandlungen über ein halbes Jahr lang fortgeführt.

Nachuntersuchung: Der Patient ist seit vier Jahren erscheinungsfrei.

S.K.geb.6.8.1904, 64 Jahre bei der stationären Aufnahme.  
(weibl.)

Diagnose:Erythema-annulare-centrifugum-artige Psoriasis pustulosa

Familienanamnese:Leer

Eigenanamnese:Im Alter von 60 Jahren Thyreotoxikose mit anschließender Strumektomie.

Anamnese: Pustulöse Herde traten erstmals im Alter von 44 Jahren an beiden Unetrarmen auf.Die Hautveränderungen blieben 15 Jahre lang lokalisiert bevor generalisierte Pusteleruptionen jedes Frühjahr auftraten. Vor einigen Tagen traten Schüttelfröste auf und eine generalisierte Pusteleruption breitete sich über den gesamten Körper aus. Die Patientin wurde bisher mit Kaliumpermanganat Bädern, Triamcinolon (Volon®) Tinktur und Chloramphenicol (Paraxin®) i.m. behandelt.

Hautbefund:Das gesamte Integument,mit Ausparung des Gesichtes, der Handinnenflächen und der Fußsohlen zeigt Veränderungen im Sinne der EACP.

Pathologische Laborbefunde:Die BKS und die Leukozytenzahl waren bei allen stationären Aufnahmen stark erhöht.(BKS 52/86,Leukozyten zwischen 10 und 25,000)Bei einigen Schüben fand sich im Elektrophoresediagramm eine Hypoalbuminämie(4%) bei vermindertem Gesamteiweiß(4,3g%) und erhöhtem alpha2 Glogulin.Rheumaserologie:Rheuma Faktor positiv, Waaler-Rose 1:128.Pustelabstriche:zweimal Nachweis von Staphylokokkus aureus.Mykologie:Stuhlkulturen zeigten mehrmals Wachstum von Candida albicans. Quantitative Bestimmung der Immunglobulinkonzentration im Serum:progrediente Verminderung der IgG Globuline (750, 500,252mg/100ml) der IgM (63mg/100ml)und IgA Globuline (80mg/100ml)und Vermehrung von BA1 (140,252mg/100ml)  
Serumeisen: 35 µg/l

Histologischer Befund:Der histologische Befund entsprach der Diagnose EACP.

Therapie und Verlauf:Die Patientin war im Verlauf von fünf Jahren zehnmal in stationärer Behandlung in unserer Klinik.Der Hautbefund war im Wesentlichen immer derselbe,zeigte jedoch zunehmend Glukokortikosteroid bedingte Veränderungen (Atrophie,Teleangiektasien).Der Allgemeinbefund verschlechterte sich im Lauf der Jahre wozu der schwere Krankheitsverlauf und die ausgeprägten Glukokortikosteroidnebenwirkungen gleichermaßen beitrugen. Äußerliche Therapie:Zur örtlichen Behandlung wurden zunächst Lotion alba und Farbstoffe (Pyoktanin,Brilliantgrün) verwendet,später zunehmend verschiedene Glukokortikosteroidhaltige Cremes und Salben. Innerliche Therapie:Die systemische Glukokortikosteroidbehandlung wurde bei der ersten stationären Aufnahme mit 40 mg/tägl. Prednisolon (Decortin H) oral eingeleitet und in den folgenden fünf Jahren mit verschiedenen Präparaten fortgesetzt. Zur Unterdrückung

akuter Pustelschübe waren zum Teil Äquivalenzdosen von 500mg Hydrocortison notwendig und zur Erhaltungstherapie mußten zunehmend höhere Dosierungen (zuletzt 150mg Hydrocortisonäquivalent) verabreicht werden um Pusteleruptionen zu verhindern. Vorübergehende Reduktion der Glukokortikosteroiddosis (zwischen 20 und 80 Hydrocortisonäquivalenten) gelang nur unter gleichzeitiger Zytostatischer oder Immunsuppressiver Therapie: Mercaptopurin (Puri-Nethol®) ansteigend von 25mg/tägl. oral auf 150mg/tägl., Azathioprin (Imurek®) ansteigend von 25mg/tägl. oral bis 200mg/tägl. und Methotrexat 25mg/Woche i.v. wurden versucht, wegen Unverträglichkeit jedoch immer bald abgesetzt. Unter Azathioprinbehandlung kam es zweimal zu schweren Exazerbationen. Zur Infektionsprophylaxe bekam die Patientin verschiedene Antibiotika unter anderen Rolitetracyclin (Reverin®). Unter dieser Therapie entwickelte sich eine Lyellartige Symptomatik mit großflächiger Epidermis Ablösung. Zur Behandlung der intestinalen Candidiasis wurde Nystatin (Moronal®) verabreicht, außerdem Gammaglobuline, Elektrolytinfusionen und Vitaminpräparate zur Besserung des Allgemeinzustandes.

Verlauf: Die stationären Aufenthalte, wie auch die Intervalle ambulanter Behandlung dauerten zwischen einem und drei Monaten. Nur zwischen den Beiden letzten Klinikaufenthalten konnte die Patientin jeweils ein Jahr lang ambulant betreut werden. Der Eruptionsdruck blieb fünf Jahre lang weitgehend unverändert bestehen so daß ein Absetzen der systemischen Glukokortikosteroidtherapie unmöglich war, und die Nebenwirkungen der Therapie (Steroiddiabetes, Hypertonie, Linsentrübungen und Deckplatteneinbrüche von vier Wirbelkörpern) die Patientin zunehmend belasteten.

Nachuntersuchung: Eine Nachuntersuchung war nicht möglich da die Patientin inzwischen verstorben ist.

B.C.geb.5.1.1953, 19 Jahre bei der stationären Aufnahme.  
(weibl.)

Diagnose: Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch)

Familienanamnese: Leer

Eigenanamnese: Im Alter von 15 Jahren Tonsillektomie.

Anamnese: Generalisierte pustulöse Hautveränderungen traten erstmals 6 Wochen nach der Geburt auf und begleiteten die Patientin intermittierend die gesamte Kindheit. Eine Methotrexatbehandlung wurde durchgeführt als die Patientin 17 Jahre alt war. Wenige Monate später traten erneut Pusteleruptionen auf, die in zweiwöchigen Abständen rezidierten und stets von Fieber, Gelenkschmerzen und Lymphknotenschwellungen begleitet waren. Eine Therapie mit Hydroxycarbamid (Litalir®) hatte keinen Erfolg so daß vorübergehend Glukokortikosteroide i.v. verabreicht werden mußten.

Seit einer Woche war erneut eine zunehmende Verschlechterung des Hautzustandes zu beobachten.

An Medikamenten nahm die Patientin bisher: Nifluminsäure (Actol®), Ciclacillin (Ultracillin®) 2x1g/tägl. und seit einem Jahr Ovulationshemmer (Ortho-Novum 1/50®)

Hautbefund: An Stamm und Extremitäten zeigte sich das morphologische Bild der Psoriasis pustulosa generalisata (v. Zumbusch). An den Fingernägeln fanden sich beiderseits Tüpfel, an den Zehennägeln teilweise Onycholysis und Verlußt.

Pathologische Laborbefunde: BKS 67/108mm. Transaminasen leicht erhöht: GOT 36mU/ml, GPT 50mU/ml. Leberbiopsie: Der Befund entsprach einer geringen Leberparenchymschädigung mit Einzelzell- oder Gruppennekrosen bei geringer Mesenchymreaktion. Urinkultur: Vergrünende Streptokokken.

Histologischer Befund: Die Veränderungen waren charakteristisch für Psoriasis pustulosa.

Therapie und Verlauf: Die Patientin wurde 14 Tage lang stationär behandelt.

Außerliche Therapie: Örtlich wurde mit verschiedenen Glukokortikosteroidhaltigen Cremes und Zink Lotion behandelt.

Innerliche Therapie: Nachdem sich unter systemischer Behandlung mit Triamcinolon (Volon®) 12mg/tägl. weiterhin Pusteleruptionen auftraten wurde Methotrexat 1x25mg i.v. verabreicht.

Verlauf: Nach der Verabreichung von Methotrexat bildeten sich die Hautveränderungen rasch zurück und die Patientin konnte in wesentlich gebessertem Zustand entlassen werden.

Nachuntersuchung: Die Patientin berichtete daß sie im Verlauf der folgenden fünf Jahre ständig unter ausgedehnten, pustulösen Hauterscheinungen litt, die Schubweise, begleitet von schweren Allgemeinsymptomen exazerbierten. Diese Schübe wurden jeweils mit Methotrexat 3x7,5 mg behandelt. Nachdem die Patientin geheiratet hatte besserten sich die Hauterscheinungen in den folgenden fünf Jahren zunehmend. Zwei Schübe traten jeweils im Frühjahr auf, zwei weitere Schübe wurden durch eine Angina bzw. Stress provoziert. Seitdem die Patientin regelmäßig ein Solarium besucht wandelte sich das morphologische Bild der Hauterscheinungen zu einer EACP. Die Patientin ist seit zwei Jahren erscheinungsfrei.

P.R. geb. 22.6.1962, 4 Jahre bei der stationären Aufnahme.  
(männl.)

Diagnose: Psoriasis pustulosa generalisata (v. Zumbusch)

Familienanamnese und Eigenanamnese: Leer

Anamnese: Im Alter von 6 Monaten traten erstmals rote, schuppige Herde am Hals auf. Diese Hautveränderungen bestanden unverändert bis vor wenigen Wochen als eine zunehmende Ausbreitung über Stamm und Extremitäten begann.

Hautbefund: An Stamm und Extremitäten zeigt die Haut Veränderungen der Psoriasis pustulosa generalisata (v. Zumbusch)

Pathologische Laborbefunde: Alle Pustelschübe waren begleitet von Fieber um 38°C, einer beschleunigten BKS (36/62) und einer Leukozytose zwischen 12.500 und 21.000 Zellen/mm<sup>3</sup>. Erhöhte Antistreptolysintiter von 400 und 300 IE wurden zweimal festgestellt.

Histologischer Befund: Der histologische Befund zeigte die für Psoriasis pustulosa charakteristischen Veränderungen.

Therapie und Verlauf: Der Patient wurde fünfmal stationär in unserer Klinik behandelt. Die Pustelschübe traten dreimal in Verbindung mit akuten Atemwegsinfekten auf. Der Hautbefund zeigte immer generalisierte Pusteleruptionen, das Allgemeinbefinden war immer stark beeinträchtigt.

Außerliche Therapie: Die Haut wurde mit Lotio alba, Zink-Öl, Lotio cordes und zeitweise auch mit Psykotanin behandelt. Außerdem kamen verschiedene Glukokortikosteroidhaltige Cremes, vorwiegend Fludroxycortid (Sermakal<sup>®</sup>), Fluocinolon (Jellin<sup>®</sup>) und Fluocortolon (Ultralan<sup>®</sup>) zur Anwendung.

Innerliche Therapie: Akute Racheninfekte wurden zweimal Antibiotisch behandelt: einmal mit Chloramphenicol (Paraxin<sup>®</sup>) 800 mg/tägl. oral und einmal mit Penicillin. Durch Penicillin wurde eine akute Pusteleruption provoziert so daß auf Trimethoprim und Sulfamethoxazol (Bactrim<sup>®</sup>) umgestellt werden mußte.

Verlauf: Die ersten drei stationären Behandlungen fanden innerhalb von sieben Monaten statt und dauerten jeweils etwa vier Wochen. Rezidivfreie Intervalle bestanden während dieser Zeit kaum da erneute Verschlechterung des Hautzustandes jeweils etwa zwei Wochen nach der Entlassung auftraten. Nach der dritten stationären Behandlung blieben die Hautveränderungen sechs Jahre lang als Psoriasis vulgaris Herde weitgehend konstant bis ein schwerer generalisierter Pustelschub im Zusammenhang mit einem akuten Racheninfekt auftrat und eine vierwöchige stationäre Behandlung notwendig machte. Kurz nach der Entlassung kam es erneut zu einem schweren Rezidiv das jedoch innerhalb von zwei Wochen abheilte. In den folgenden zehn Jahren traten nur noch vereinzelte Psoriasis vulgaris Herde am Stamm und an den Armen auf.

Nachuntersuchung: Der Patient war bei der Nachuntersuchung 21 Jahre alt. Der Hautbefund zeigte einige gyrierte Herde an den Unterarmstreckseiten und im Achselbereich.

A.P.geb. 31.1.1965, 4 Jahre bei der ersten stationären Aufnahme.

Diagnose: Erythema-annulare-centrifugum-artige Psoriasis pustulosa

Familienanamnese: Ein Onkel des Patienten hat Psoriasis vulgaris, die Mutter des Patienten bekam Heuschnupfen als der Patient neun Jahre alt war.

Eigenanamnese: Im Alter von drei Jahren Adenotomie, Heuschnupfen trat erstmals im Alter von neun Jahren auf.

Anamnese: Rote, schorfbildende Herde traten erstmals sechs Wochen nach der Geburt auf und bestanden bis zum Alter von eineinhalb Jahren am gesamten Körper. Danach war der Patient weitgehend erscheinungsfrei bis vor wenigen Wochen erneut gerötete Herde auftraten und sich rasch über den gesamten Körper ausbreiteten. Die Hauterscheinungen waren von starkem Juckreiz begleitet.

Aufnahmebefund: Es wurden eine chronische Tonsillitis und eine Sinusitis maxillaris festgestellt.

Hautbefund: Das morphologische Bild der Hautveränderungen entsprach einer EACP. Befallen war das gesamte Integument einschließlich des Gesichtes und des behaarten Kopfes, unter Bevorzugung der intertriginösen Bereiche im Genital-Glutealbereich. Handflächen und Fußsohlen waren frei. Auf der Zunge fanden sich während einiger Schübe gyrierte, weißliche Beläge.

Pathologische Laborbefunde: Während den ersten zwei stationären Behandlungen fanden sich keine pathologischen Laborwerte. Befunde bei der dritten stationären Aufnahme. Im Alter von 11 1/2 Jahren: BKS 26/62mm. Leukozytose von 17.000 Zellen mit Linksverschiebung: Stabkernige 17%, Segmentkernige 59%, Lymphozyten 17%, Monozyten 7%. Elektrophoresediagramm: Gesamteiweiß 6,6g% bei relativer alpha2 Globulin Vermehrung. Direkte Immunfluoreszenz-mikroskopische Untersuchung: Subcorneale Mikroabszesse und Interzellularsubstanz IgG und IgA positiv. Subcorneale Mikroabszesse IgM positiv. C3 Ablagerungen in den Papillengefäßen und granuläre interzelluläre Anfärbung in der Umgebung von Mikroabszessen. Interzellularsubstanz und Gefäße C4 und C1q positiv. Serumeisen: 17 µg%

Histologischer Befund: Die Veränderungen waren sehr gut mit der Diagnose Psoriasis pustulosa zu vereinbaren.

Therapie und Verlauf: Der Patient wurde viermal in unserer Klinik behandelt. Der Hautbefund entsprach jeweils dem der ersten stationären Aufnahme. Der Patient hatte bei der Aufnahme zweimal Fieber um 38,5 Grad Celsius. Außerliche Therapie: Das Gesicht wurde mit Triamcinolon (Volonimat®) und Betamethason (Betnesol V®) Creme behandelt, der Stamm mit Fluocinolon (Jellin®) Salbe, teilweise unter Occlusion. Die Kopfhaut wurde mit 3% Salicylöl und Fludroxycortid (Sermaka®) Kopfkappen behandelt. Außerdem kamen Lotio alba und in den intertriginösen Bereichen Sol. Castellani zur Anwendung.

Innerliche Therapie: Während der zweiten und dritten stationären Aufenthalte wurde der Patient systemisch mit Glukokortikosteroiden behandelt: das erste Mal mit Triamcinolon (Delphicort®) 32mg/tägl.oral, das zweite Mal mit Methylprednisolon (Urbason®) 60mg/tägl.oral jeweils in rasch abfallender Dosierung. Zusammen mit der Methylprednisolontherapie bekam der Patient 3x200mg Zinksulfat täglich sowie Cephalixin (Oracef®) 4x2 Tbl. Kurz vor der vierten stationären Aufnahme wurde eine PUVA Behandlung mit jeweils 30mg 8-MOP (Meladinine®) oral und UVA Ganzkörperbestrahlung mit einer Initialdosis von 0,5 Joule/cm<sup>2</sup> begonnen.

Verlauf: Die stationären Aufenthalte dauerten zehn, vier, drei und zwei Wochen wobei zwischen den ersten Klinikaufenthalten rezidivfreie Intervalle von zweieinhalb und fünf Jahren lagen. Während der ersten stationären Behandlung erkrankte der Patient an einem grippalen Infekt, während dem zweiten Schub an Varizellen, die komplikationslos verliefen. Unter Behandlung mit Cephalixin (Oracef®) trat eine akut Urtikaria auf. Zwischen der dritten und vierten Klinikbehandlung lag kein rezidivfreies Intervall da der Patient, auf Wunsch der Eltern, die Klinik in wenig gebesserem Zustand verließ und nach der Entlassung eine kontinuierliche Verschlechterung des Hautzustandes eintrat. Aus diesem Grund wurde ambulant mit der PUVA Behandlung begonnen. Vier Tage nach der ersten PUVA Behandlung kam es zu einer akuten Exazerbation mit hohem Fieber welches zur erneuten Klinikaufnahme führte. Unter Fortsetzung der PUVA Therapie bildeten sich die pustulösen Hauterscheinungen rasch zurück und erscheinungsfreiheit wurde nach 21 Behandlungen und einer UVA Gesamtdosis von 61 Joule/cm<sup>2</sup> erreicht. Eine Erhaltungstherapie wurde zunächst zweimal wöchentlich dann in zweiwöchigen Abständen durchgeführt. In den folgenden zwei Jahren wurden vereinzelte Psoriasis vulgaris Herde mit UVB bestrahlt.

Nachuntersuchung: Bei der Nachuntersuchung war der Patient 18 Jahre alt. Pustulöse Hautveränderungen waren seit sieben Jahren nicht mehr aufgetreten, seit drei Jahren auch keine Psoriasis vulgaris Herde mehr.

H.R. geb. 22.11.1956, 20 Jahre bei der stationären Aufnahme.  
(weibl)

Diagnose: Erythema-annulare-centrifugum-artige Psoriasis pustulosa

Familienanamnese: Ein Großvater der Patientin hatte Psoriasis vulgaris.

Eigenanamnese: Leer

Anamnese: Im Alter von fünf Jahren traten erstmals Psoriasis Herde an den Innenseiten der Oberschenkel auf und bestanden intermittierend bis die Patientin im Alter von 20 Jahren schwanger wurde. Während der Schwangerschaft war sie erstmals wieder über einen längeren Zeitraum erscheinungsfrei. Acht Wochen nach der Entbindung, als die Patientin unter Behandlung mit einem Östrogen-Gestagen Kombinationspräparat (Primosiston®) stand, traten erneut Hautveränderungen am linken Arm

auf nachdem sich die Patientin an dieser Stelle mit einem Bügeleisen verbrannt hatte. Die Hautveränderungen waren feucht, zeigten Pusteln und breiteten sich rasch, von hohem Fieber begleitet über den gesamten Körper aus.

**Aufnahmebefund:** Die Patientin hatte Fieber von 40 Grad Celsius, einen Puls von 120/Min. und Blutdruck von 100/80mmHg.

**Hautbefund:** Die Hautveränderungen zeigten das morphologische Bild der EACP. Befallen war das gesamte Integument einschließ- lich des Gesichtes, des Kapillitiums sowie Palmae und Plantae. Die Fingernägel zeigten teilweise Querrfurchen, tüpfel und Ölflecke. Auf der Zunge entwickelten sich vorübergehend pustulöse Veränderungen. Es bestand massiver, diffuser Haarausfall.

**Pathologische Laborbefunde:** BKS 27/54mm. Leukozyten 22.700, davon Segmentkernige 68%, Lymphozyten 29%, Monozyten 3%. Elektrophoresediagramm: Gesamteiweiß 6,5g%, Albumine 48,8g%, alpha 1 6,0%, alpha 2 14,0%, beta 14,0%, gamma-Globuline 18,5%. Quantitative Bestimmung der Serum-Plasma Immunglobuline: IgA mit 666 mg/100ml erhöht. Mykologie: in Kulturen von Urin, Stuhl und von einem Bindehautabstrich fand sich *Candida albicans*. HLA Phänotyp: A2, Aw24, B7, Bw6.

**Therapie und Verlauf:** Die Patientin wurde acht Wochen lang stationär behandelt.

**Außerliche Therapie:** Es wurden Lotio alba und Triamcino- lon (Volonimat®) Creme verwendet.

**Innerliche Therapie:** Eine systemische Glukokortikosteroid- therapie wurde mit Methylprednisolon (Urbason®) 60 und 80mg/tägl. alternierend eingeleitet. Verschiedenene Antibiotika wurden wegen des anhaltend hohen Fiebers verabreicht: Gentamycin (Sulmycin®) 2x80mg/tägl. i.v. über fünf Tage, Cephalixin (Ceporex®) 2g/tägl. über 16 Tage dann 1g/tägl drei Tage lang und Ampicillin (Amblosin®) 1,5g/tägl über vier Wochen. Außerdem bekam die Patientin Nystatin (Moronal®) Drg. 4x2/tägl. über vier Wochen. Eine PUVA Behandlung wurde mit jeweils 40mg 8-MOP (Meladinine®) Tbl. und UVA Ganzkörperbestrahlung mit einer Initialdosis von 1 Joule/cm<sup>2</sup> begonnen.

**Verlauf:** Unter systemischer Glukokortikosteroid und Antibiotikatherapie traten weiterhin Pusteleruptionen auf so daß nach Rückgang des Fiebers auf PUVA Behand- lung übergegangen wurde. Zu Beginn der PUVA Therapie stand die Patientin noch unter Methylprednisolon 60mg täglich welches jedoch unter gleichzeitiger Steigerung der UVA Dosis abgebaut werden konnte. Nach der achten PUVA Behandlung und unter 8mg/tägl. Methylprednisolon trat nochmals ein Pustelschub mit Fieber von 39,5 Grad Celsius auf, der sich jedoch unter vorübergehender Steigerung der Behandlungsfrequenz auf zweimal wöchent- lich rasch zurückbildete. Erscheinungsfreiheit war nach 19 PUVA Behandlungen und einer UVA Gesamtdosis von 49 Joule/cm<sup>2</sup> erreicht. Die Glukokortikosteroide konnten ausgeschlichen werden und eine Erhaltungstherapie mit zunächst zwei Behandlungen in der Woche dann in zwei- wöchigem Abstand wurde angeschlossen.

**Rezidivfreies Intervall:** Im Verlauf der nächsten vier Jahre traten nur vereinzelt Psoriasis vulgaris Herde auf.

Rezidiv: Eine Pusteleruption die auf den Kopf- und Halsbereich lokalisiert blieb trat, nach vier Jahren, im ersten Trimenon der zweiten Schwangerschaft auf.

Nachuntersuchung: Seit vier Jahren traten nur noch vereinzelt Psoriasis vulgaris Herde auf die mit UVB bestrahlt werden.

T.R.geb. 17.5.1947, 29 Jahre bei der stationären Aufnahme.

Diagnose: Erythema-annulare-centrifugum-artige Psoriasis pustulosa

Familien- und Eigenanamnese: Leer

Anamnese: Während einer Gravidität im siebten Monat bemerkte die Patientin erstmals im Alter von 28 Jahren pustulöse Erytheme an den Oberschenkelinnenseiten. Die Erkrankung verlief schubweise und heilte nach der Entbindung ab. Die Patientin blieb ein halbes Jahr erscheinungsfrei bis vor einigen Wochen dieselben Hautveränderungen erneut auftraten und sich über den gesamten Körper ausbreiteten. Die Patientin wurde bisher mit 20mg Prednisolonäquivalent behandelt, was zu keiner Besserung des Hautzustandes führte.

Aufnahmebefund: Die Patientin hatte Fieber um 39 Grad Celsius.

Hautbefund: Die Hautveränderungen zeigten das morphologische Bild der EACP. Befallen war das gesamte Integument unter Bevorzugung des rechten Oberschenkels und der rechten submamärregion. Die Hände, Füße, der behaarte Kopf und die Nägel waren frei. Die Patientin hatte eine Lingua plicata.

Pathologische Laborbefunde: BKS 61/90mm. Leukozyten: 11.700. Segmentkernige 88%, Lymphozyten 9%, Basophile 1%, Monozyten 2%. Erythrozyten 4.18 Mill., Hb. 12,2g%. Elektrophoresedigramm: Gesamteiweiß 6,8g%, Albumine 48,0, alpha 1 6,0, alpha 2 13, beta 13,5, gamma-Globuline 19,5 rel.%. Direkte Immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchung: granuläre C3 Ablagerungen an der Basalmembranzone, tiefe Gefäße positiv.

Histologischer Befund: Die Veränderungen waren gut mit der Diagnose Psoriasis pustulosa zu vereinbaren.

Therapie und Verlauf: Die Patientin wurde drei Wochen in unserer Klinik behandelt.

Kußerliche Therapie: Es wurden lediglich Hautpflegende Maßnahmen angewendet.

Innerliche Therapie: Die Patientin wurde nach dem PUVA Schema behandelt: 50mg 8-MOP oral mit UVA Ganzkörperbestrahlung in einer Initialdosis von 2 Joule/cm<sup>2</sup>.

Verlauf: Nach 12 PUVA Behandlungen und einer UVA Gesamtdosis von 29 Joule/cm<sup>2</sup> war die Patientin erscheinungsfrei. Anschließend wurde eine Erhaltungstherapie zuerst in wöchentlichen, später in zweiwöchentlichen Abständen durchgeführt.

Nachuntersuchung: Die Patientin ist seit acht Jahren erscheinungsfrei.

F.F.geb.3.10.1917, 52 Jahre bei der ersten stationären Aufnahme.  
(weibl.)

Diagnose: Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch)

Familienanamnese: Leer

Eigenanamnese: Die Patientin hatte im Alter von 26 bis 29 Jahren dreimal Ikterus. Außerdem besteht eine Überempfindlichkeit auf Teer und Salicylate sowie eine Staub- und Penicillinallergie.

Anamnese: Pustulöse Erytheme traten erstmals im Alter von 45 Jahren auf, die in zweijährigen Abständen schubweise rezidierten. In den Intervallen traten vereinzelt Psoriasis vulgaris Herde am Stamm und an den Extremitäten auf. Vor einigen Wochen traten erneut schuppende Herde am Haaransatz und am Hals auf in denen Pusteln zu sehen waren und die sich rasch, unter Temperaturanstieg auf 39,5 Grad Celsius, über den gesamten Körper ausbreiteten.

Aufnahmebefund: Die Patientin zeigte eine Ulnardeviation der Finger im Grundgelenk. Es bestand eine Tachykardie von 140 pro Minute und basale, pulmonale Rasselgeräusche waren auskultierbar.

Hautbefund: Das gesamte Integument mit Ausnahme des Gesichtes, der Hals- und Schulterpartie der Unterschenkel und der Beugeseiten der Extremitäten zeigte die für Psoriasis pustulosa generalisata typischen Veränderungen. Die Hand- und Fußnägel waren gelb verfärbt, verdickt und bröckelig und zeigten vereinzelt Tüpfel und Ölflecke.

Pathologische Laborbefunde: Die BKS war zwischen 35/98 bis 102/125 mm beschleunigt. Die Leukozytenzahl lag zwischen 10.500 und 23.300 mit relativer Neutrophilie bis 81% und vorübergehender Rechtsverschiebung unter Mercaptopurintherapie. Elektrophoresediagramm: eine Verminderung des Gesamteiweiß auf 5g% fand sich nur bei der ersten stationären Aufnahme, eine Hypoalbuminämie zwischen 48% und 57% war bei allen Klinikaufnahmen festzustellen. Eine relative Vermehrung der alpha2 und gamma Globulinfraktionen war bei drei stationären Aufnahmen festzustellen. Der Antistreptolysintiter war bei der fünften Aufnahme auf 600 IE erhöht. Rheumaserologie: Latex RA Schnelltest: stark positiv, Waaler-Rose 1:512, C-reaktives Protein: stark positiv. Röntgenbefunde: Erhebliche Osteoporose der Brust und Lendenwirbelsäule mit ausgedehnten spondylotischen und spondylosteochondrotischen Veränderungen. Ankylosierende Spondylitis im Bereich des 4/5 LWK links. Pustelabstriche: Fünf von sieben Pustelabstrichen ergaben den Nachweis von Staphylokokkus aureus (Koagulase positiv) und zweimal anhämolytische Streptokokken. Mykologische Untersuchung: Schuppenmaterial, Interdigitalräume, Unterschenkel, Submamärregion, Mund- und Vaginalschleimhaut sowie Stuhlkulturen zeigten Befall mit Candida albicans. Leberbiopsie: Unspezifische reaktive Hepatitis mit minimaler Verfettung.

**Histologischer Befund:** Es wurden die charakteristischen Veränderungen für Psoriasis pustulosa festgestellt.

**Therapie und Verlauf:** Die Patientin wurde fünfmal stationär in unserer Klinik behandelt. Der Hautbefund entsprach im Wesentlichen immer dem der ersten Aufnahme. Es bestand immer eine beschleunigte BKS, eine Leukozytose und eine Hypoalbuminämie. Bei der ersten und dritten Klinikaufnahme hatte die Patientin Fieber um 39,5 Grad Celsius. **Außerliche Therapie:** Die Patientin wurde mit Triamcinolon (Volonimat® und Volon A 0,1%) und Betamethason (Celestan V®) Cremes, sowie mit Farbstoffpinselungen in den intertriginösen Bereichen behandelt. **Innerliche Therapie:** Die systemische Glukokortikosteroidtherapie wurde bei der ersten stationären Aufnahme mit Triamcinolon (Volon®) 32mg/tägl. eingeleitet und im Verlauf des folgenden Jahres beibehalten wobei vorübergehend auf Erhaltungsdosen von 50 Hydrocortisonäquivalenten reduziert werden konnte. Nach dreijährigem rezidivfreien Intervall traten noch zweimal schwere Pustelschübe auf, die nur durch 480 bzw. 640 Hydrocortisonäquivalente täglich unterdrückt werden konnten. Die Patientin stand bei ihrer letzten Entlassung aus unserer Klinik unter Fluocortolon (Ultralan®) 10mg täglich und setzte diese Medikation noch zwei Monate lang fort.

Verschiedene Zytostatika und Immunsuppressiva wurden verabreicht, wegen Unverträglichkeit jedoch meist bald wieder abgesetzt. Bei der ersten stationären Aufnahme wurde die systemische Glukokortikosteroidtherapie mit Methotrexat 25mg/Woche zweimal ergänzt und später durch Azathioprin (Imurek®) bis zu 100mg/tägl. oral ersetzt. Während des zweiten Klinikaufenthaltes wurde Mercaptopurin (Puri-Methol®) ansteigend von 25mg/tägl. auf 150mg/tägl. oral, über fünf Wochen verabreicht, anschließend aber durch Busulfan (Myleran®) 4mg/tägl. ersetzt. Die Busulfantherapie wurde über drei Monate fortgesetzt. Eine Antibiotische Therapie wurde während des ersten Klinikaufenthaltes mit Tetracyclin (Hostacyclin®) 1g täglich begonnen und anschließend mit Chloramphenicol 1g/tägl. fortgesetzt. Während der fünften stationären Behandlung wurde eine Infektionsprophylaxe mit Minocyclin (Klinomycin®) durchgeführt.

**Verlauf:** Die stationären Behandlungen dauerten zwischen fünf Monaten und vier Wochen, die Phasen ambulanter Betreuung zwischen vier und acht Wochen, wobei die Patientin jeweils unter Glukokortikosteroiderhaltungsdosen zwischen 50 und 100 Hydrocortisonäquivalenten stand. Ein rezidivfreies Intervall von drei Jahren ohne Glukokortikosteroidmedikation lag zwischen dem dritten und vierten Klinikaufenthalt. Während dieser Zeit traten nur vereinzelte Psoriasis vulgaris Herde auf. Die zwei Pustelschübe, die im Anschluß an dieses Intervall auftraten wurden jeweils durch akute Atemwegsinfekte ausgelöst (einmal mit AST 600 IE). Die Erkrankung der Patientin wurde durch wiederholte, schwere Exazerbationen bei allen Versuchen die Glukokortikosteroiddosis zu senken kompliziert. Unter Tetracyclintherapie wgen der Inzision von drei Abszessen entwickelte sich ein akutes Arzneimittel-exanthem welches zu großflächiger Epidermisablösung führte. Ein ähnliches Bild entwickelte sich

nach Einnahme eines Acetylsalicylsäurehaltigen Präparates (Gelonida®) im Rahmen einer Kurznarkose, ebenfalls wegen einer Abszessinzision.

Rezidive: Sieben Jahre nach der letzten Klinikentlassung traten im Verlauf eines Jahres mehrere, lokalisierte Pusteleruptionen auf die die Patientin selbst mit Hauptpflegecreme behandelte.

Nachuntersuchung: Die Patientin ist seit zwei Jahren erscheinungsfrei, auch Psoriasis vulgaris Herde sind in dieser Zeit nicht mehr aufgetreten.

K.P. geb. 11.9.1958, 21 Jahre bei der ersten stationären Aufnahme. (männl.)

Diagnose: Psoriasis pustulosa generalisata (v. Zumbusch)  
Psoriasis arthropathica

Familien- und Eigenanamnese: Leer

Anamnese: Seit dem Alter von 12 1/2 Jahren besteht bei dem Patienten eine Psoriasis vulgaris, die an Knien und Ellenbogen begann und sich langsam über den gesamten Körper und den behaarten Kopf ausbreitete. Mit 15 Jahren trat erstmals eine generalisierte Pusteleruption auf.

Im Alter von 21 Jahren wurde der Patient wegen generalisierter Psoriasis vulgaris in unserer Klinik nach dem Ingram Schema behandelt. Im Anschluß an diesen stationären Aufenthalt traten erstmals Gelenksbeschwerden auf. Ein halbes Jahr nach der Entlassung begann eine massive Verschlechterung des Hautzustandes so daß ein erneuter Klinikaufenthalt notwendig wurde.

Aufnahmebefund: Im Bereich der Hände und Fußgelenke beiderseits fielen dermatogene und arthropathische Kontrakturen auf.

Hautbefund: Das gesamte Integument, einschließlich der Palmar- und Plantarflächen, der Nägel und des Kapillitiums war befallen. Die Hautveränderungen zeigten das morphologische Bild der Psoriasis pustulosa generalisata. Die Fingernägel waren dystrophisch, mit subungualen Hyperkeratosen, ülflecken und Tüpfelung.

Pathologische Laborbefunde: Außer einer Leukozytose von 10.100 fanden sich bei der ersten stationären Aufnahme keine pathologischen Werte. Befunde bei der zweiten stationären Aufnahme: BKS 20/48mm, Leukozyten 20.400, Stabkernige 2%, Segmentkernige 85%, Lymphozyten 5%, Monozyten 6%, Eosinophile 1%, Basophile 1%. Gamma GT 36 U/l, alkalische Phosphatase 320 U/l, Harnsäure 8,0 mg%. Rheumaserologie: C-reaktives Protein stark positiv. Antistreptolysintiter 300 IE. HLA-B27: negativ. Quantitative Bestimmung der Serum/Plasma Immunglobuline: progrediente Erhöhung der IgA Globuline: 486, 570, 662mg/100ml. Serum-eisen 68 µg/l

Histologischer Befund: Es zeigten sich die charakteristischen Veränderungen für Psoriasis pustulosa.

**Therapie und Verlauf:** Der Patient wurde zweimal, im Abstand von zweieinviertel Jahren, wegen generalisierten Pustelschüben in unserer Klinik behandelt, jedoch über fünf Jahre, auch bei ausgedehnten Hautveränderungen, ambulant betreut.

**Außerliche Therapie:** Zeitweise wurden Fludroxycortid (Sermak<sup>®</sup>) Creme und Lotion alba angewendet.

**Innerliche Therapie:** Während der ersten stationären Behandlung wurde eine kombinierte Behandlung mit PUVA und dem aromatischen Retinoid Etretinat (Tigason<sup>®</sup>) (Re-PUVA) in einer anfänglichen Dosierung von 75/59mg alternierend eingeleitet. Die gleichzeitige PUVA Ganzkörperbestrahlung wurde mit jeweils 30mg 8-MOP (Mela-dinine<sup>®</sup>) und initialen UVA Dosen von 1 Joule/cm<sup>2</sup> zunächst viermal pro Woche, später zweimal wöchentlich durchgeführt.

Nach zehnwöchiger Re-PUVA Therapie (Gesamtdosen: UVA 91,5 Joule/cm<sup>2</sup>, Etretinat 3925 mg) hatten sich die Hauterscheinungen und die Gelenkschmerzen sehr gebessert so daß über fünf Monate eine PUVA Erhaltungstherapie ohne Etretinat durchgeführt werden konnte. Auf Grund einer erneuten Verschlechterung des Hautzustandes mußte anschließend die PUVA Behandlung wieder vier Monate lang durch 50mg Etretinat täglich ergänzt werden.

Wegen starker Übelkeit unter PUVA Therapie wurde auf die Kombination von Etretinat mit UVB Bestrahlung übergegangen und diese Behandlung ein Jahr lang beibehalten. Die Etretinatdosis lag zwischen 75/50mg alternierend und 25mg/tägl. Kurzfristig konnte ein relativ guter Hautzustand unter alleiniger UVB Bestrahlung gehalten werden.

Nach der stationären Behandlung des zweiten generalisierten Pustelschubes mit Glukokortikosteroidhaltigen Cremes wurde auf Grund der zunehmenden Gelenkbeschwerden eine ambulante Therapie mit dem aromatischen Retinoid Arotinoid (RO 13-6298) begonnen. Unter einer Dosierung von 0,1mg/tägl. trat zunächst eine kontinuierliche Besserung der Hautveränderungen und der Gelenkbeschwerden ein, so daß vorübergehend auf 0,1mg jeden zweiten Tag reduziert werden konnte. Diese Besserung hielt jedoch auch nach erneuter Steigerung der Dosis auf 0,1mg/tägl. nicht an und es wurde eine vierwöchige Therapiepause eingelegt bevor wieder mit derselben Dosierung begonnen wurde. Eine vorübergehende Reduktion der Dosis auf 0,05mg/tägl. führte zu einer Exazerbation der Hautveränderungen und der Gelenkschmerzen, so daß seit vier Monaten die Dosierung von 0,1mg/tägl. Arotinoid beibehalten wird.

Unter der Behandlung mit Etretinat und Arotinoid traten keine pathologischen Veränderungen der Leberwerte oder der Blutfette auf.

**Verlauf:** Im Verlauf der fünfjährigen Behandlung traten dreimal generalisierte Pusteleruptionen auf. Ein Pustelschub trat in Verbindung mit einem grippalen Infekt auf, ein weiterer nach Behandlung der Arthropathie mit Hydrochloroquinsulfat (Quensyl<sup>®</sup>). Die Intervalle zwischen den Pustelschüben betrugen zweieinviertel Jahre und vier Monate. In dieser Zeit bestanden jedoch weiterhin Hautveränderungen im Sinne einer generalisierten Psoriasis

vulgaris. Von zunehmender Bedeutung für den Krankheitsverlauf wurde jedoch die psoriatische Arthropathie, die zu zunehmender Bewegungseinschränkung der Hände und der Fußgelenke führte und eine ständige Medikation mit Indometacin (Amuno®) erforderlich machte.

Nachuntersuchung: Bei der Nachuntersuchung war der Patient 26 Jahre alt. Er nahm weiterhin Arotinoid 0,1mg/tägl. sowie 50-100mg Indometacin täglich. Der Hautbefund zeigte diffuse Rötung und Schuppung und stark verdünnte Haut über 60-80% der Körperoberfläche.

B.K.geb.22.9.1950, 19 Jahre bei der ersten stationären Aufnahme. (weibl.)

Diagnose: Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch)

Familienanamnese: Die Mutter der Patientin ist allergisch gegen Wolle und verschiedene Blumen, sie reagierte mit papulösen Hauterscheinungen.

Eigenanamnese: Als Säugling hatte die Patientin Milchschorf.

Anamnese: Die Patientin erlitt ihren ersten generalisierten Pustelschub im Alter von fünf Jahren, weitere Schübe, jeweils etwa von zeimonatiger Dauer, traten mit 10 und 15 Jahren auf. Zwischen den Schüben war die Patientin weitgehend erscheinungsfrei, jedoch bemerkte sie rote Herde mit Pusteln kurz vor der Regel. Die jetzigen Hauterscheinungen begannen im zweiten Monat der ersten Schwangerschaft und bestehen nun intermittierend seit fast einem Jahr. Seit der Entbindung, vor fünf Monaten, bestehen die Hautveränderungen wieder ständig. Während der Schwangerschaft hatte die Patientin täglich Kalziuminjektionen erhalten. Die Hauterscheinungen wurden bisher mit Fluocortolon (Ultralan®) 2x20mg/die, oral, Fluocinolon (Jellin®) Creme und Schaum, sowie Ungt.cordes mit Fluocinolon (Ultralan®) behandelt.

Aufnahmebefund: Chronische Tonsillitis.

Hautbefund: Das gesamte Integument war befallen, mit besonderer Betonung von Rumpf, Hals und Armen, des Gesichtes und der behaarten Kopfhaut. Die Fingernägel wiesen vereinzelt Tüpfel auf, die Schleimhäute waren frei.

Pathologische Laborbefunde: (von zwei stationären Behandlungen)  
BKS: 10/25 bzw. 48/78 mm, Leukozyten: 13.000 und 10.500/mm<sup>3</sup>  
Stabkernige: 3 und 1%, Segmentkernige: 64 und 81%,  
Lymphozyten: 27 und 17%, Monozyten: 4 und 1%, Eosinophile: 2%,  
Elektrophorese: leichte Verminderung des Gesamteiweißes auf 6,0 bzw. 6,7g%, bei Hypoalbuminämie von 55,5% und relativer Erhöhung der alpha1- und alpha2-Fractionen von 6,5 bzw. 13,0%. Bei der ersten stationären Aufnahme fand sich ein erhöhter Antistreptolysintiter von 600 IE. Bei der zweiten Aufnahme erhöhte Harnsäure um 7mg% und ein Gesamt bilirubin von 1,1mg%. Das Serumkalzium war auf 4,1 mval/l erniedrigt, ebenso das Serum Eisen mit 40 Mikrogramm/100ml. Die quantitative Bestimmung der Serum/Plasma Immunglobuline zeigte ein erhöhtes IgE auf 364mg/100ml, IgE war erniedrigt auf 480mg/100ml.  
Rheumaserologie: C-reaktives Protein stark positiv.

Direkte immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchung:  
Nachweis von C 1q und C3 an den Papillengefäßen.  
Pustelabstriche: In beiden Pustelschüben konnte  
bakteriologisch Staphylococcus aureus (Koagulase-  
positiv) nachgewiesen werden.

Therapie und Verlauf: Die Patientin wurde zweimal, sechs und drei  
Wochen lang, stationär behandelt.

Außerliche Therapie: Die Haut wurde mit Triamcinolon  
(Volonimat®)-Creme, Ungt. Cordes und weicher Zinkpaste  
behandelt. Am Kopf wurde Salizyl-Lygal verwendet.

Innerliche Therapie: Bei der ersten stationären Auf-  
nahme wurde eine systemische Glukokortikosteroidthera-  
pie mit Triamcinolon (Volon®) 16mg/die, oral, eingeleitet.  
Die Triamcinolondosis konnte nicht unter 12mg/die  
reduziert werden, ohne daß erneut Pusteleruptionen  
auftraten. Kurz vor der Entlassung wurde eine ambulante  
Tonsillektomie durchgeführt. Bei der zweiten statio-  
nären Aufnahme wurde die Patientin nach dem PUVA-  
Schema behandelt: Nach Verabreichung von jeweils  
8-MOP (Meladinine®) wurde viermal wöchentlich eine  
Ganzkörperbestrahlung mit UVA-Initialdosen von  
1,0 Joule/cm<sup>2</sup> durchgeführt. Erscheinungsfreiheit war  
nach 18 PUVA Behandlungen und einer UVA-Gesamtdosis  
von 48 Joule/cm<sup>2</sup> erreicht. Es wurde eine Erhaltungs-  
therapie mit zunächst zwei Behandlungen in der  
Woche, später in zweiwöchentlichem Abstand, über  
zwei Monate durchgeführt.

Verlauf: Während der ersten stationären Behandlung  
trat ein fieberhafter grippaler Infekt auf.

Die Hauterscheinungen besserten sich erst nach  
Abheilung des Infektes, sodaß die Patientin bald  
nach der Tonsillektomie erscheinungsfrei entlassen  
werden konnte.

In den darauf folgenden acht Jahren traten in jedem  
Frühjahr Pustelschübe auf, die ambulant mit Prednison  
(Ultracorten®), innerlich, sowie Desoximetason  
(Topisolon®), äußerlich, behandelt wurden.

Unter der PUVA Therapie während der zweiten statio-  
nären Behandlung wandelte sich das morphologische  
Bild der Hauterscheinungen zu einer EACP, bevor sie  
sich vollständig zurückbildeten.

Nachuntersuchung: Nach der Entlassung vor sieben Jahren war  
die Patientin zwei Jahre lang erscheinungsfrei.  
Danach traten erneut in jedem Frühjahr  
und unter Stressbelastungen Pustelschübe auf,  
welche die Patientin selbst mit Glukokortikosteroid-  
haltigen Cremes behandelte.

B.L.geb.2.3.1935,43Jahre bei der ersten stationären Aufnahme.  
(männl.)

Diagnose: Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch)  
Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)  
Psoriatische Arthropathie

Familienanamnese: Leer

Eigenanamnese: Chronischer Alkoholabusus.

Anamnese: Der Patient leidet seit dem 11.Lebensjahr an einer Psoriasis vulgaris, die akral begann, sich auf die Hände ausbreitete und später auch die Füße befiel. Trotz der Behandlung mit verschiedenen glukokortikosteroidhaltigen Externa verschlechterte sich der Hautzustand ständig, die Finger- und Fußnägel fielen ab, es entwickelten sich Herde auf der Brust und der Patient wurde zunehmend bettlägerig. Im Alter von 43 Jahren kam der Patient erstmalig zu einer achtwöchigen stationären Behandlung seiner Acrodermatitis continua suppurativa an unsere Klinik. Die Therapie wurde mit Etreinat (Tigason®) eingeleitet, bei der Entlassung wurde dieses Medikament für weitere vier Wochen mitgegeben. Wegen starker Schmerzen in den Knie- und Hüftgelenken wurde Indometacin (Amuno M®) 3x1 Kaps. verordnet. Eineinhalb Jahre später kam der Patient erneut zur stationären Behandlung.

Aufnahmebefund: Allgemein geschwächter Patient mit Dyspnoe, Tachycardie um 112/min., Körpertemperatur: um 39,0 Grad C. Die Fingergelenke waren versteift und zeigten eine Ulnardeviation.

Hautbefund: Das gesamte Integument, mit Betonung der Extremitäten, zeigte das Bild einer Psoriasis pustulosa generalisata. An den Akren zeigte sich eine deutliche Atrophie der Fingerendglieder, versteifte Endgelenke mit ulnarer Deviation, massive Pustulation in den Finger- und Zehenzwischenräumen und teils völligem Verlust der Nägel, mit teils nur pterygiumartigen Residuen. Der Patient hatte eine Lingua plicata.

Pathologische Laborbefunde: (von vier stationären Behandlungen)  
Die BKS war regelmäßig erhöht bis 76/110 mm und es bestand immer eine Leukozytose zwischen 13.700 und 20.000 Zellen/mm<sup>3</sup>, bei relativer Neutrophilie bis 85% sowie eine Anämie mit 4,3 bis 3,8 Mio. Erythrozyten und einem Hb zwischen 12,6 und 14,0 g%. Im Elektrophoresediagramm fand sich zweimal eine Hypalbuminämie von 52,5 und 41,5%, bei relativer Vermehrung der Gammaglobulinfraktion bis 22,5%. Transaminasen erhöht auf: GOT: 23, GPT 23 U/l. Erhöhung der alkalischen Phosphatase auf: 551 U/l. Der Antistreptolysintiter war zweimal auf 600 bis 344 IE und einmal auf 800 IE erhöht. Serumeisen: 68 µg%. Quantitative Bestimmung der Serum/Plasma Immunglobuline: IgA: 530 und IgE: 710 mg/100 ml, erhöht.  
Direkte immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchung: Granuläre C3-Niederschläge um die Gefäße und an der Basalmembranzone.  
Rheumaserologie: Latex-schnelltest: schwach positiv, C-reaktives Protein: stark positiv  
HLA-Typisierung: HLA B27 positiv  
Pustelabstriche: mehrfach Nachweis von Staphylococcus aureus,

Röntgenbefunde: Knochenatrophie und teilweise Aufhebung der Gelenkspalten im Bereich der beiden Mittelfußgelenke. Destruierungen der Mittel- und Endphalangen.  
An beiden Händen bestand eine ausgeprägte Knochenatrophie mit Destruktion der Endphalangen.

Histologischer Befund: Der Befund bestätigte die klinische Diagnose der Psoriasis pustulosa.

Therapie und Verlauf: Der Patient wurde viermal stationär in unserer Klinik behandelt. Der Hautbefund entsprach im Wesentlichen jedesmal dem der ersten stationären Aufnahme. Fieber bestand bei jeder Aufnahme und das Allgemeinbefinden war immer stark beeinträchtigt.  
Äußerliche Therapie: Kurzfristig wurde der Patient mit Betamethason (Diprosone®)-Creme behandelt, darauf mit Flupredniden/Gentamycin (Decoderm® comp.)-Creme, Sol. Castellani intertriginös, Salizyl-Vaseline 3% auf die schuppigen Bereiche und Vioform®-Zinkpaste an den Fingerspitzen.

Innerliche Therapie: Unter der Behandlung mit Etretinat (Tigason®), bei einer Initialdosis von 75mg/die, oral, über drei Wochen, mit anschließender Dosisreduktion auf 50mg/die während der folgenden fünf Wochen bildeten sich die Hauterscheinungen zurück.

Verlauf: Da die Etretinat-Therapie auf Grund der äußeren persönlichen Umstände des Patienten nie länger als acht Wochen durchgeführt werden konnte, kam es nach Beendigung der Etretinateinnahme regelmäßig zu schweren Rezidiven. Deshalb wurde der Patient bei der letzten Klinikaufnahme nur noch äußerlich mit glukokortikosteroidhaltigen Externa behandelt. Im Verlauf der zweieinhalbjährigen Behandlung blieben die pustulösen Hautveränderungen zunehmend auf die Extremitäten lokalisiert, sodaß bei der letzten Klinikaufnahme außer Händen und Füßen nur noch ein strumpfförmiger Bereich bis unter beide Knie befallen war.

Der Krankheitsverlauf wurde durch die zunehmenden Gelenkbeschwerden und das gestörte Allgemeinbefinden des Patienten kompliziert, da dieser, auf Grund zunehmender Bettlägerigkeit, sich über ein Jahr lang kaum mehr der natürlichen Sonnenbestrahlung aussetzte. Er entwickelte eine Osteomalazie (durch Beckenkamm-Myelotomie bestätigt) mit einer hochgradig erniedrigten Vitamin D-Plasmakonzentration von 24 IE und einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase auf 550 U/l und des Parathormons auf 2,0 nanog. Die Serumkalziumkonzentration war mit 3,6 mval/l erniedrigt, die Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin deutlich vermindert.

Nachuntersuchung: Eine Nachuntersuchung war nicht möglich, da der Patient im Ausland lebt.

K.M. geb. 7.11.1899, 69 Jahre bei der ersten stationären Aufnahme. (weibl.)

Diagnose: Psoriasis pustulosa generalisata (V. Zumbusch)

Familienanamnese: Leer

Eigenanamnese: Keine Hauterkrankungen bekannt.

Anamnese: Die Patientin bemerkte erstmals im Alter von 66 Jahren "Flecken in der Kreuzgegend, die stark juckten, sich aber bald zurückbildeten. Ein halbes Jahr später breiteten sich diese Herde rasch von der Kreuzbeingegegend über Arme, Beine und Leistengegend aus. Drei Jahre später wurde die Patientin wegen generalisierter Psoriasis vulgaris in unserer Klinik behandelt. Die Schwere der Hauterscheinungen erforderte eine systemische Glukokortikosteroidtherapie mit 24mg Triamcinolon (Volon®) täglich peroral. Bis zur Entlassung nach zehn Wochen konnte die Dosis auf 6 mg/die Triamcinolon gesenkt und ambulant über zwei Monate mit 4 mg Triamcinolon (Volon®) fortgesetzt werden. Kurz nach Absetzen der Glukokortikosteroide traten erneut rote, schuppende Herde auf, die sich in den folgenden fünf Monaten über den gesamten Körper ausbreiteten und von starkem Juckreiz begleitet waren. Acht Monate nach der Entlassung wurde die Patientin erneut stationär aufgenommen.

Aufnahmebefund: Hypertonus: 210/140 mmHg, Prätibiale Ödeme.

Hautbefund: Die Hautveränderungen zeigen das morphologische Bild der Psoriasis pustulosa generalisata. Befallen sind unter Bevorzugung des Rückens der Körperstamm und alle Extremitäten. An beiden Daumen fanden sich Tüpfelnägel, an den Zehennägeln zeigte sich Onychodystrophie und Dyschromasie.

Pathologische Laborbefunde: Die BKS war immer beschleunigt zwischen 19/52 und 84/112 mm, es bestand eine Leukozytose zwischen 15.000 und 8.500/mm<sup>3</sup>, bei relativer Lymphozytose bis 56%. Leichte Anämie, Hb zwischen 12 und 13,5g%, Erythrozyten um 4,5 Mio. Im Elektrophoresediagramm fand sich bei allen Klinikaufnahmen eine Hypoalbuminämie um 42%, bei relativer Vermehrung der alpha-2-Globuline bis 28% und der gamma-Globuline um 20%.

Rheumaserologie: C-reaktives Protein stark positiv. Waaler-Rose: 1:64

Pustelabstriche: Es fand sich einmal Staphylococcus aureus, hämolyticus.

Röntgenbefunde: Ausgeprägte Arthritis psoriatica im Bereich der Interphalangealgelenke beider Hände.

Histologischer Befund: Die Veränderungen entsprachen der klinischen Diagnose Psoriasis pustulosa.

Therapie und Verlauf: Im Verlauf von zweieinviertel Jahren wurde die Patientin viermal stationär in unserer Klinik behandelt. Der Hautbefund entsprach jedesmal im Wesentlichen dem der ersten stationären Aufnahme. Die Patientin hatte bei jeder Aufnahme Fieber um 38 Grad Celsius. Außerliche Therapie: Die Haut wurde mit Lotio alba, Sol. Castellani 5%, und verschiedenen glukokortikosteroidhaltigen Cremes und Salben, teilweise unter Okklusion behandelt.

Innerliche Therapie: Bei der ersten stationären Behandlung wurde eine systemische Glukokortikosteroidtherapie mit Triamcinolon (Volon®) 8mg/tägl. in Kombination mit Azathioprin (Imurek®) 100mg/tägl. eingeleitet. Nachdem keine Besserung der Hauterscheinungen eintrat wurde Azathioprin abgesetzt und die Triamcinolondosis auf 16mg/tägl. gesteigert. Alle weiteren Pustelschübe wurden mit Triamcinolon bis 40mg/tägl.

behandelt, wobei die Dosis bei jeder weiteren stationären Behandlung höher angesetzt werden mußte.

Ein Harnwegsinfekt wurde während des zweiten Klinikaufenthaltes mit Nitrofurantoin (Furadantin®) und Chloramphenicol (Paraxin®) behandelt. Ein bronchopneumonischer Infekt heilte während des vierten Klinikaufenthaltes rasch unter Therapie mit Oxytetracyclin (Terravenös®) ab.  
Verlauf: Die stationären Behandlungen dauerten zwischen zwei und vier Monaten, die rezidivfreien Intervalle zwischen fünf Wochen und drei Monaten, wobei in dieser Zeit weiterhin Hautveränderungen im Sinne einer Psoriasis vulgaris bestanden. Die Rückbildung der Hautveränderungen während der stationären Behandlungen war jeweils durch wiederholte Rezidive, nach Versuchen die Glukokortikosteroid-dosis zu senken, verzögert. Auch waren alle Pustelschübe die zur Klinikaufnahme führten kurz nach absetzen der Glukokortikosteroiderhaltungsdosen aufgetreten. Ein Pustelschub trat in Verbindung mit einem bronchopneumonischen Infekt auf.

Die Patientin war nach dem letzten Pustelschub wiederholt in unserer Klinik zur Behandlung ihrer Psoriasis vulgaris vom chronisch stationären Typ. Pusteln sind in dieser Zeit nicht mehr aufgetreten.

Nachuntersuchung: Die Patientin ist inzwischen verstorben.

L.M., geb. 21.12.1909, 59 Jahre bei der ersten stationären Aufnahme. (weibl.)

Diagnose: Psoriasis pustulosa generalisata (v. Zumbusch)  
Rezidiv eines malignen Melanoms.

Familienanamnese: Ein Bruder der Patientin hatte mehrmals "Flecken" auf der Haut.

Eigenanamnese: Im Alter von 57 Jahren wurde am linken Unterschenkel ein pigmentierter Tumor exzidiert. Der Bereich wurde nachbestrahlt und zytostatisch mit Cyclophosphamid (Endoxan®) 4x1200mg/tägl. behandelt.

Anamnese: Im Alter von 52 Jahren, mit Eintreten der Menopause, traten erstmals Hautveränderungen am rechten Fuß und Knie auf, die sich über den gesamten Körper ausbreiteten. In den letzten zwei Jahren sind wiederholt generalisierte Hautveränderungen aufgetreten, zuletzt vor zwei Wochen.

Aufnahmebefund: Die Patientin war kachektisch. Es wurden links, inguinal Lymphknotenmetastasen eines malignen Melanoms festgestellt.

Hautbefund: Bei der ersten stationären Aufnahme zeigte die Haut das Bild einer psoriatischen Erythrodermie. Unter systemischer Glukokortikosteroidtherapie entwickelte sich eine generalisierte Pusteleruption unter dem Bild der Psoriasis pustulosa generalisata. Befallen war das gesamte Integument, einschließlich des Gesichtes und des behaarten Kopfes, unter Bevorzugung der Extremitäten. Die Finger- und Fußnägel waren zunächst dystrophisch und zeigten Onycholyse, subunguale Hyperkeratosen und Ölflecke. Im weiteren Verlauf fielen die Nägel jedoch ab und es bedeckte nur noch ein pterygiumartiges Häutchen dicht stehende Pusteln.

Pathologische Laborbefunde: BKS: 73/103 mm. Leukozyten: 22.800. Erythrozyten: 3,3 Mio. Hb: 9,5 g%. Elektrophoresediagramm: Gesamteiweiß: 4,3 g%, Hypoalbuminämie bei relativer Vermehrung der alpha1 und 2 und Gamma globulinfractionen. Kreatinin-Clearance: 72 ml/min.

Pustelabstriche: ergaben zweimal Staphylokokkus aureus (hämolyisierend)

**Therapie und Verlauf:** Die Patientin wurde im Verlauf von eineinhalb Jahren viermal stationär in unserer Klinik behandelt. Der Hautbefund entsprach jeweils einer Psoriasis pustulosa generalisata. Das Allgemeinbefinden und die Laborwerte entsprachen der fortschreitenden, metastasierenden Tumorerkrankung.

Außerliche Therapie: Die Hautveränderungen wurden zeitweise mit Triamcinolon (Volon®) Creme und Spray und Fluocinolon (Jellin®) Salbe unter Occlusion behandelt. Am behaarten Kopf kam Salicylöl 3% zur Anwendung. Die Fingernägel wurden mit Röntgenstrahlen behandelt.

Innerliche Therapie: Bei der ersten stationären Aufnahme wurde eine systemische Glukokortikosteroidtherapie mit Prednisolon (Decortin H®) 30 mg/tägl. eingeleitet und über vier Monate ausgeschlichen. Die folgenden Pustelschübe wurden mit Triamcinolon (Volon) 16,24 und zuletzt wieder 16 mg täglich behandelt, wobei während den beiden letzten stationären Behandlungen zusätzlich 25 mg Methotrexat wöchentlich verabreicht wurde. Die Behandlung mit Triamcinolon 16 mg/tägl. und Methotrexat 25 mg/Woche wurde über fünf einhalb Monate stationär fortgesetzt und nach der Entlassung beibehalten.

Während der zweiten stationären Behandlung wurde auf Grund des Fiebers Oxytetracyclin (Terravenös®) 2x25 mg/tägl. i.v. verabreicht. Während der dritten stationären Behandlung wurde eine Infektionsprophylaxe mit Doxycyclin (Vibramycin®) durchgeführt.

Außerdem kamen verschiedene therapeutische Maßnahmen zur Besserung der fortschreitenden Kachexie und des schlechten Allgemeinzustandes zur Anwendung.

Verlauf: Die stationären Klinikaufenthalte dauerten zwischen zwei und vier Monaten, die rezidivfreien Intervalle zwischen drei Monaten und vier Wochen, wobei in diesen Zeiträumen vereinzelte Psoriasis vulgaris Herde an Rumpf und Extremitäten bestanden.

Nach Behandlung mit Fluocinolon (Jellin®) unter Folie am Fußrücken kam es während des zweiten Klinikaufenthaltes zu Schwellung, Rötung und gesteigerter Pustelbildung. Außerdem traten Schüttelfröste, Fieber und Durchfälle auf, die sich unter Behandlung mit Gentamycin (Sulmycin®) i.v. und i.m. besserten. Nach Versuchen die Glukokortikosteroiddosen zu reduzieren traten wiederholt Rezidive auf. Bestimmend für den Krankheitsverlauf wurde jedoch zunehmend das schlechte Allgemeinbefinden der Patientin auf Grund der metastasierenden Tumorerkrankung.

**Nachuntersuchung:** Die Patientin ist ein halbes Jahr nach der letzten Klinikentlassung verstorben.

## 2.2. Zusammenfassende Darstellung der eigenen Kasuistika. ( 18 Patienten )

### 2.2.1. Alters- und Geschlechtsverteilung:

Die PPG kann in jedem Alter auftreten und zeigt keine Prävalenz für ein Geschlecht. Wir beobachteten bei unseren Patienten eine gehäufte Erstmanifestation im Kindesalter und jenseits der Lebensmitte. Zwei Drittel unserer Patienten waren weiblichen Geschlechts.

Altersverteilung: Die 18 Patienten waren bei ihrer ersten Aufnahme an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München zwischen sieben Monaten und 75 Jahre alt. Fünf der Patienten waren Kinder im Alter zwischen sieben Monaten und sieben Jahren.

Nur 11 der Patienten kamen zur Behandlung ihres ersten generalisierten Pustelschubes. Sieben Patienten hatten bereits ~~seit~~ ihrer Kindheit generalisierte Pustelschübe. Bei 11 Patienten trat die Erstmanifestation der PPG erst im Erwachsenenalter auf, bei acht dieser Patienten jenseits des 40. Lebensjahres.

Es ergeben sich somit für das Erstmanifestationalter der PPG zwei Häufigkeitsgipfel: Sieben Patienten erlitten ihren ersten generalisierten Pustelschub vor dem 10. Lebensjahr und acht Patienten jenseits des 40. Lebensjahres. Diese Verteilung entspricht in etwa der von 181 in der Literatur beschriebenen Patienten (Tab.1b). Im Vergleich zu den 104 von Baker und Ryan 1968 (9) zusammengestellten Patienten (Tab.1c), fällt bei unserem Patientengut eine Häufung der Erstmanifestation im Kindesalter auf.

Für den deutlichen Gipfel der Erstmanifestation der Psoriasis vulgaris zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr (33 ) findet sich in keiner der Untersuchungen von Patienten mit PPG eine Entsprechung (Tab.1d).

Geschlechtsverteilung: Von den 18 Patienten waren nur fünf männlichen Geschlechts, drei davon Kinder bis sieben Jahre. Jenseits des 50. Lebensjahres fanden sich bei unseren Patienten ausschließlich Frauen. Dies entspricht dem Überwiegen weiblicher Patienten ab dem 60. Lebensjahr in der von Baker und Ryan (9) und der aus der Literatur zusammengestellten Auswahl (Tab.1a-c).

### 2.2.2. Anamnese unserer Patienten mit PPG:

Bei drei Patienten mit PPG ließ sich in der Familienanamnese Psoriasis vulgaris feststellen. Sieben Patienten litten bereits an Psoriasis vulgaris, bevor der erste generalisierte Pustelschub auftrat. Der Zeitraum zwischen der Erstmanifestation der Psoriasis vulgaris und dem ersten generalisierten Pustelschub betrug bei diesen Patienten zwischen zweieinhalb und 33 Jahren.

Familienanamnese: Psoriasis vulgaris bei Familienmitgliedern ließ sich nur bei drei von 18 Patienten feststellen. Dies entspricht einer familiären Belastung von 17% im Vergleich zu 36% bei Psoriasis vulgaris (33).

Tabelle 1: Erstmanifestationsalter der Psoriasis pustulosa generalisata

☐ weibl.  
☒ männl.

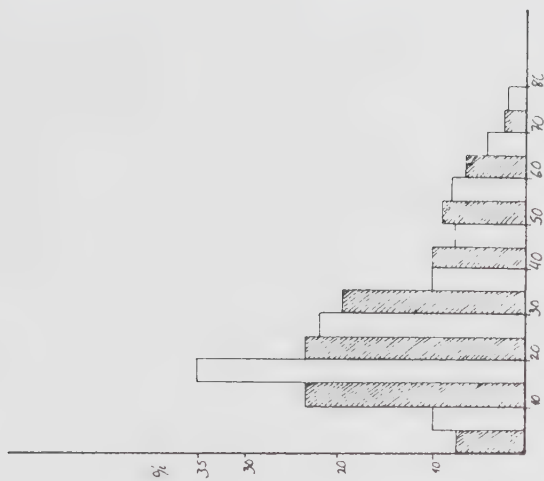
Patienten  
Anzahl



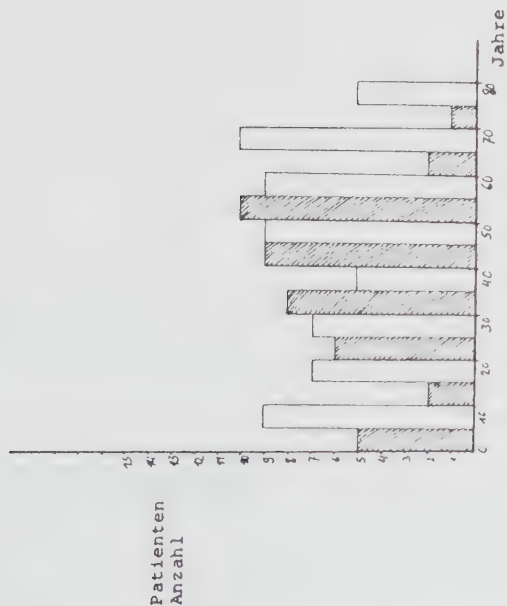
B. 181 Patienten mit PPG aus der Literatur



A. Patienten der Dermatologischen Klinik  
und Poliklinik mit PPG zwischen 1969  
und 1984



D. Erstmanifestation der Psoriasis vulgaris bei 522 Patienten (Nach Braun-Falco et al. 1972)



C. Erstmanifestation der PPg bei 104 Patienten von Baker und Ryan 1968

**Eigenanamnese:** Psoriasis vulgaris bestand bei sieben von 18 Patienten, bevor der erste generalisierte Pustelschub auftrat. Bei einem Patienten hatte die Psoriasis akral begonnen und breitete sich unter dem Bild der Acrodermatitis continua suppurativa auf die Hände und später auch auf die Füße aus, bevor die pustulösen Hauterscheinungen generalisierten (B.L.). Zwei Patientinnen litten zwei bzw. acht Jahre lang an einer schweren generalisierten Psoriasis vulgaris bevor der erste generalisierte Pustelschub auftrat (L.M., K.M.). Bei einer dieser Patientinnen entwickelte sich vor der pustulösen Exazerbation eine psoriatische Erythrodermie (L.M.). Die anderen vier Patienten wiesen vor ihrem ersten generalisierten Pustelschub eine typische Psoriasis vulgaris mit Herden an den Streckseiten der Extremitäten und am Stamm auf; drei davon hatten Psoriasis Herde auch inguinal, axillär oder am Hals (P.R., A.P., K.P., H.R.).

Die sogenannte präpustulöse Phase der Psoriasis (9), welche als Zeitraum von der Erstmanifestation der Psoriasis vulgaris bis zum Auftreten des ersten generalisierten Pustelschubes definiert ist, betrug bei unseren sieben Patienten zwischen zweieinhalb und 33 Jahren: vier Patienten entwickelten ihre erste generalisierte Pusteleruption innerhalb von vier Jahren nachdem die ersten Zeichen einer Psoriasis vulgaris aufgetreten waren (K.P., K.M., P.R., A.P.). Zwei weitere Patienten wiesen eine Psoriasis vulgaris über sieben und 15 Jahre auf, bevor der erste generalisierte Pustelschub auftrat; die Acrodermatitis continua suppurativa (ACS) eines Patienten bestand 33 Jahre lang, bevor sie generalisierte.

Der lange Zeitraum zwischen der Erstmanifestation der Psoriasis vulgaris und dem Auftreten des ersten generalisierten Pustelschubes weist auf eine mögliche Beteiligung provozierender Faktoren hin: bei drei der sieben Patienten konnten Provokationsfaktoren im Sinne von Glukokortikosteroiden, Schwangerschaft, oder Östrogen/Gestagen-Therapie eruiert werden.

Von keinem der Patienten wurden andere Hautkrankheiten an= gegeben. Anhaltspunkte für eine atopische Disposition ergaben sich nur bei zwei Patienten (A.P., B.S.): ein Patient entwickelte im Verlauf der PPG eine Rhinitis allergica; bei einem sieben Monate alten Mädchen bestanden Atopiefalten an beiden Augen. Eine Patientin gab eine Penicillinallergie und eine Überempfindlichkeit gegenüber Salizylaten und Teer an.

### 2.2.3. Auslösende Faktoren:

Akute Infekte, hormonelle Veränderungen und die Einnahme verschiedener Medikamente, besonders von Glukokortikosteroiden, liessen sich häufig in zeitlichem Zusammenhang mit generalisierten Pusteleruptionen feststellen. Mögliche Provokationsfaktoren konnten bei unseren Patienten 17 mal in Verbindung mit generalisierten Pustelschüben eruiert werden.

#### 2.2.3.1. Infekte:

Grippale Infekte oder Infektionen der oberen Luftwege traten bei sieben Patienten in zeitlichem Zusammenhang mit den akuten Pusteleruptionen auf. Bei zwei dieser Patienten ließ sich die Rückbildung der Hauterscheinungen zusammen mit dem Abklingen des Fiebers beobachten (B.K., A.P.). Zwei weitere Patienten gaben an, regelmäßig in Verbindung mit grippalen Infekten, schwere pustulöse Exazerbationen erleben zu müssen (B.C., P.R.). Ein erhöhter Antistreptolysintiter (AST über 300 IE/100ml) wurde nur zweimal bei Patienten mit klinischen Anzeichen für einen Infekt festgestellt, jedoch fünfmal bei Patienten, die keine akuten

Symptome für eine Infektionskrankheit aufwiesen. Bei einem siebenjährigen Knaben (O.M.) wurden Erhöhungen des AST parallel zum Aufschießen und Abheilen der Hauterscheinungen im Verlauf von drei Pustelschüben festgestellt, ohne daß Allgemeinsymptome bestanden.

Gleichzeitig mit einer Bronchopneumonie trat bei einer Patientin unter Glukokortikosteroidtherapie ein schweres Rezidiv nach fast vierjähriger Remission auf (T.G.).

Bei zwei Patienten wurde eine chronische Tonsillitis als möglicher Fokus vermutet und deshalb eine Tonsillektomie durchgeführt (B.K., T.G.). Weitere Schübe konnten durch dieses Vorgehen allerdings nicht verhindert werden. Ähnliches gilt für beherrdete Zähne, die bei zwei Patienten im erscheinungsfreien Intervall saniert wurden, ohne daß der weitere Krankheitsverlauf dadurch beeinflusst werden konnte (T.G., O.M.).

Das häufige Auftreten von generalisierten Pustelschüben in Verbindung mit akuten Infektionen und die Rückbildung der Hauterscheinungen zusammen mit dem Abklingen der Infekte, bestätigen deren Bedeutung als Provokationsfaktoren für die PPG. Chronische Infektionen hingegen, scheinen als Provokationsfaktoren von untergeordneter Bedeutung zu sein, da eine Fokus Sanierung bei keinem unserer Patienten den weiteren Krankheitsverlauf beeinflusste.

#### 2.2.3.2. Schwangerschaft und hormonelle Einflüsse:

Eine Schwangerschaft stellte bei zwei Patientinnen einen möglichen Provokationsfaktor dar. Bei einer dieser Patientinnen exazerbierte die schon seit der Kindheit rezidivierende PPG im zweiten Schwangerschaftsmonat und die Hauterscheinungen bestanden intermittierend fast eineinhalb Jahre über die Entbindung hinaus (B.K.). Die andere Patientin war niemals hautkrank gewesen und pustulöse Hauterscheinungen traten an den Oberschenkelinnenseiten und dem Bauch erstmals im siebten Schwangerschaftsmonat auf (T.R.). Nach der Entbindung heilten diese Veränderungen ab und rezidierten ein halbes Jahr später als generalisierter Pustelschub, ohne daß eine Schwangerschaft bestand. Nach Abheilung dieser Pusteleruption blieb die Patientin erscheinungsfrei. Eine weitere Patientin, die seit ihren fünften Lebensjahr eine Psoriasis vulgaris aufwies, war während ihrer ersten Schwangerschaft erstmals wieder erscheinungsfrei. Acht Wochen nach der Entbindung, als sie ein Östrogen/Gestagen Kombinationspräparat (Primosiston®) einnahm, trat der erste generalisierte Pustelschub auf. Nachdem die pustulösen Hauterscheinungen abgeheilt waren, erschienen erneut typische Psoriasis vulgaris Herde.

Der Krankheitsverlauf dieser Patientinnen zeigt daß Schwangerschaft eine PPG im Sinne einer Erstmanifestation der Psoriasis provozieren kann und bei schon bestehender PPG eine Exazerbation hervorrufen kann. Die Beobachtung eines generalisierten Pustelschubes bei einer Patientin unter Östrogen/Gestagen Therapie bestätigt Yasuda (302) und Shelley (255) die Progesteron als möglichen Provokationsfaktor für PPG betrachten.

Das deutliche Überwiegen weiblicher Patienten mit PPG jenseits der Lebensmitte, also nach der Menopause, deutet möglicherweise auch auf Veränderungen im hormonellen Metabolismus als Provokationsfaktor für PPG hin.

#### 2.2.3.3. Glukokortikosteroide:

Glukokortikosteroide sind für das Auftreten des ersten gener=

alisierten Pustelschubes bei zwei Patientinnen im Sinne von möglichen Provokationsfaktoren zu diskutieren:  
Eine Patientin (K.M.) war wegen einer schweren generalisierten Psoriasis vulgaris systemisch mit Glukokortikosteroiden behandelt worden. Die ersten pustulösen Hauterscheinungen traten einige Wochen nach Ausschleichen der Steroidmedikation auf und es entwickelte sich schließlich ein generalisierter Pustelschub.  
Bei der zweiten Patientin (L.M.) ist der zeitliche Zusammenhang noch deutlicher, da Pusteln schon während der systemischen Glukokortikosteroidtherapie der psoriatischen Erythrodermie auftraten. Der Versuch die Steroiddosis zu senken, verstärkte den generalisierten Pustelschub. Dieses Rebound-Phänomen konnte bei allen Patienten die unter systemischer Glukokortikosteroidmedikation standen beobachtet werden, wenn die Steroiddosis zu rasch reduziert wurde.  
Insgesamt wurden durch systemische Glukokortikosteroide oder deren Entzug, bei sieben Patienten, zum Teil mehrmals, Pusteleruptionen ausgelöst.

#### 2.2.3.4. Andere Provokationsfaktoren:

Penicillin provozierte eine Pusteleruption bei einem Patienten (P.R.) und Azathioprin (Imurek®) löste bei einer Patientin (S.K.) eine weitere Exazerbation aus. Eine Patientin (F.F.) die eine Überempfindlichkeit gegenüber Salizylaten angegeben hatte, erlitt ein schweres Rezidiv in Verbindung mit einem generalisierten Arzneimittellexanthem, welches nach Einnahme eines salizylathaltigen Analgetikums (Gelonida®) aufgetreten war.  
Bei einem Patienten (K.P.) trat ein schwerer generalisierter Pustelschub unter Behandlung schwerster mutilierender Arthropathien mit Hydroxychloroquinsulfat (Quensyl®) auf.  
Örtliche Traumatisierung der Haut durch Riemensandalen löst bei einer Patientin (T.G.) einen lokalisierten Pustelschub an den Unterschenkeln aus. Bei einer weiteren Patientin (H.R.) breitete sich die Pusteleruption, nach einer Verbrennung am Arm, auf das gesamte Integument aus.  
Natürliche Insolation, zusammen mit chloriertem Wasser, wurde von einem Patienten als Auslöser für einen generalisierten Pustelschub angegeben (A.P.). In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß bei demselben Patienten sowie bei zwei weiteren Patientinnen, während der Initialtherapie mit PUVA Pustelschübe und Fieber auftraten, die unter Fortsetzung der Therapie abheilten.  
Stress wurde von zwei Patientinnen als Provokationsfaktor für Pustelschübe angegeben.

#### 2.2.4. Klinisch- Morphologische Einteilung: (Beitrag zur Klassifikation der PPG)

Das klinisch-morphologische Erscheinungsbild der PPG läßt drei Formen erkennen deren Unterscheidung für den Verlauf der Erkrankung, dessen therapeutische Beeinflussbarkeit und für die Prognose von Bedeutung ist:  
Die klassische PPG vom Typ v.Zumbusch und die generalisierte Acrodermatitis continua suppurativa (ACS) zeigen akut aufschießende, flächenhafte Pusteleruptionen, schwere Allgemeinsymptome, Nagelerkrankung, die besonders bei ACS zum Verlust sämtlicher Nägel führen kann und häufig Gelenkbeteiligung.  
Bei der Erythema-annulare-centrifugum-artigen PPG (EACP) hingegen entstehen meist subakut charakteristische zirzinförmige oder girlandenförmige Hautveränderungen mit randständigen Pusteln.

Die Allgemeinsymptome sind leichter, Nagelerkrankung ist selten und Gelenkbeteiligung tritt nicht auf. Auf Grund der unterschiedlichen klinisch-morphologischen Erscheinungsbilder ließen sich unsere Patienten den drei Formen der PPG zuordnen:

#### 2.2.4.1. Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) (PPG).

Sieben Patienten zeigten das klassische Bild der PPG. Die Hautbefunde dieser Patienten waren im akuten Schub durch flächenhafte, hellrote Erytheme charakterisiert, die von multiplen, stecknadelkopfgroßen Pusteln durchsetzt waren. Nachdem die Pusteln konfluerten, bildeten sich teilweise oberflächlich gelegene Eiterseen, die sich nach Aufbrechen und Eintrocknen zu gelblichen Krustenauflagerungen umwandelten. Fein- bis mittellamelläre Schuppung war vorwiegend während der Heilungsphase zu sehen. Bei einer Patientin trat eine psoriatische Erythrodermie vor der ersten Pusteleruption auf (L.M.); eine andere Patientin (F.F.) entwickelte im Verlauf eines schweren Pustelschubes eine Lyell-artige Symptomatik mit flächenhafter Ablösung der Epidermis. Das klinisch-morphologische Bild wandelte sich bei zwei Patientinnen (B.K., B.C.) im Verlauf der PPG zu einer EACP. Bei allen Patienten mit PPG waren der Stamm und die Extremitäten mit Betonung der Oberarme und Unterschenkel befallen. Fünf Patienten zeigten Beteiligung der Kopfhaut und bei drei Patienten wurde eine Beteiligung der Handinnenflächen und Fußsohlen festgestellt. Schwere Nageldystrophien und Nagelverlust entwickelten sich bei drei Patienten, bei zwei weiteren fanden sich Ölflecke, Tüpfel und subunguale Hyperkeratosen.

#### 2.2.4.2. Erythema-annulare-centrifugum-artige Psoriasis cum pustulatione (EACP).

Neun Patienten zeigten das klinisch-morphologische Bild der EACP. Bei diesen Patienten charakterisierten gyrierte, zirzinnäre oder bandartig angeordnete Erytheme den Hautbefund. Durch zentrale Abheilung und periphere Ausbreitung veränderten diese Erytheme ständig ihr Erscheinungsbild und ließen einen dreizonalen Aufbau der Einzeleffloreszenzen erkennen: ein abgeblaßtes, oder leicht hyperpigmentiertes Zentrum, umgeben von einem leicht eleviertem Erythem, das von der gesunden Haut durch einen pustulösen Randsaum abgegrenzt war, der durch Abtrocknung in coleretteartige Schuppung überging.

Die Hauterscheinungen waren bei den Patienten mit dieser Form der Psoriasis pustulosa generalisata stammbetont und zeigten geringere Ausbreitung auf die Extremitäten als bei der PPG. Beteiligung des Kapillitiums wurde bei drei Patienten beobachtet; eine Ausbreitung der Hauterscheinungen auf das Gesicht fand sich bei zwei Patienten.

Schleimhautveränderungen zeigten sich bei drei Patienten: als weißliche, gyrierte Beläge auf der Zunge und auch im Sinne einer Lingua plicata. Nagelveränderungen traten bei einer Patientin in Form von Ölflecken und Tüpfel auf.

#### 2.2.4.3. Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) (ACS).

Zwei Patienten zeigten das Bild einer generalisierten Form der ACS. Subtotaler Nagelverlust, schwerste Dystrophie der verbliebenen Fingernägel, mit persistierenden pustulösen Veränderungen am Nagelfalz und subungual, auch während ansonsten erscheinungsfreien Intervallen, \*diese Form der Psoriasis pustulosa generalisata. Im generalisierten Schub glich der Hautbefund dieser Patienten dem der PPG vom Typ v.Zumbusch, jedoch mit Betonung der distalen Extremitätenabschnitte. Bei einer Patientin (T.G.) war auch das Gesicht und die Kopfhaut stark befallen. Bei einer Patientin (B.L.)

\*charakterisieren

Tabelle 2.:

| Pat. | Alter | Geschl. | Diagnose | Psoriasis vulg.<br>seit Lebensjahr | Familien=<br>anamnese | Beteiligung der<br>Nägel Schleimhäute | Gelenke          | Allgemeinsymptome<br>Leuko= Fieber BKS<br>zytose |
|------|-------|---------|----------|------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------|
| F.F. | 57    | w       | PPG      | -                                  | -                     | +                                     | +++              | +++                                              |
| L.M. | 60    | w       | PPG      | 52                                 | +                     | +++                                   | +                | +++                                              |
| K.M. | 69    | w       | PPG      | 67                                 | -                     | +                                     | ++               | ++                                               |
| B.K. | 19    | w       | PPG      | -                                  | -                     | -                                     | +                | ++                                               |
| B.C. | 19    | w       | PPG      | -                                  | -                     | +++                                   | +                | -                                                |
| P.R. | 4     | m       | PPG      | 1/2                                | -                     | -                                     | -                | ++                                               |
| K.P. | 25    | m       | PPG      | 12                                 | -                     | +++                                   | +++              | +++                                              |
| T.R. | 29    | w       | EACP     | -                                  | -                     | -                                     | Lingua plicata   | ++                                               |
| A.P. | 4     | m       | EACP     | 1 1/2                              | +                     | -                                     | +                | ++                                               |
| B.S. | 1/2   | w       | EACP     | -                                  | +                     | -                                     | -                | +++                                              |
| O.M. | 7     | m       | EACP     | -                                  | -                     | -                                     | -                | ++                                               |
| H.R. | 20    | w       | EACP     | 5                                  | -                     | +                                     | -                | +++                                              |
| M.J. | 52    | w       | EACP     | -                                  | -                     | -                                     | -                | ++                                               |
| N.I. | 51    | w       | EACP     | -                                  | -                     | -                                     | -                | -                                                |
| S.K. | 64    | w       | EACP     | -                                  | -                     | -                                     | -                | +++                                              |
| R.T. | 75    | w       | EACP     | -                                  | -                     | -                                     | -                | +++                                              |
| T.G. | 5     | w       | ACS      | -                                  | -                     | +++                                   | Lingua plicata   | ++                                               |
| B.L. | 43    | m       | ACS      | 10                                 | -                     | +++                                   | Lingua scrotalis | ++                                               |

PPG = Psoriasis pustulosa generalisata (v. Zumbusch)

EACP = Erythema-annulare-centrifugum-artige

Psoriasis cum pustulatione

ACS = Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)

Leukozytose: ++ = 10.000 - 15.000 /mm<sup>3</sup>+++ = 15.000 - 20.000 /mm<sup>3</sup>

Fieber: + = bis 38 Grad C. ++ = über 38 Grad C.

Nägel:

+ = Tüpfelnägel, Ölflecke

++ = Dystrophie, subunguale Hyperkeratosen

+++ = Subunguale Pustelbildung, Nagelverlust

Gelenke: + = Gelenkschmerzen

++ = Röntgenologische Gelenkveränderungen

+++ = Klinische Gelenkdeformierungen

litt an einer mutilierenden Arthropathie, die zum Verlust des Daumenendglieds führte. Beide Patienten zeigten Zungenveränderungen, einmal als Lingua plicata und einmal als Lingua scrotalis.

Aus Tab.2 ist ersichtlich, daß keine signifikanten Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsverteilung zwischen den verschiedenen klinisch-morphologischen Typen bestanden. Auch das Auftreten von Psoriasis vulgaris vor dem ersten Pustelschub, sowie eine familiäre Psoriasis Belastung sind bei PPG und EACP annähernd gleich häufig zu finden.

#### 2.2.5. Histologische Befunde, Ergebnisse von Untersuchungen mittels direkter Immunfluoreszenz und Ergebnisse von HLA-Typisierungen.

Das histologische Bild der PPG zeigt Veränderungen die für Psoriasis vulgaris typisch sind, doch überwiegen die Merkmale der gesteigerten Exsudation gegenüber der hyper- und parakeratotischen Komponente: Erweiterte Kapillaren, Spongiose und Exozytose in den oberen Schichten des Stratum spinosum, mit Einwanderung neutrophiler Granulozyten, die sich subcorneal als "spongiforme Pusteln" zusammenlagern. Diese histologischen Veränderungen sind bei allen klinisch-morphologischen Formen der PPG gleich und weisen auf eine gemeinsame Pathogenese der Hautveränderungen hin.

Die Ergebnisse von Untersuchungen mittels direkter Immunfluoreszenz zeigen regelmäßig perivaskuläre Niederschläge der C3-Komplementfraktion, die durch ihre stark leukotaktischen Eigenschaften möglicherweise an der Exozytose neutrophiler Granulozyten beteiligt ist.

HLA-Untersuchungen bei Patienten mit Psoriasis vulgaris, PPG und EACP zeigen unterschiedliche Antigen Muster: HLA B13 und 17 wird gehäuft bei Psoriasis vulgaris, nicht jedoch bei PPG und EACP gefunden. HLA B27 hingegen findet sich bei Psoriasis pustulosa (generalisiert und lokalisiert) Morbus Bechterew und Morbus Reiter gehäuft, nicht jedoch bei Psoriasis vulgaris und EACP.

Welche Bedeutung die unterschiedlichen HLA Muster in Bezug auf eine gemeinsame genetische Disposition der verschiedenen Psoriasisformen und für das Auftreten von Arthropathien haben, muß noch an größeren Patientenzahlen untersucht werden.

##### 2.2.5.1. Histologische Befunde.

Bei 14 Patienten wurden zum Teil mehrere Probeexzisionen aus typischen Läsionen entnommen und histologisch untersucht. Die histologischen Merkmale der Psoriasis pustulosa generalisata liessen sich auch bei den Patienten mit EACP und ACS feststellen. Es fanden sich regelmäßig:

1. Mäßige bis deutliche psoriasiforme Akanthose und Papillomatose.
2. Leichte Parakeratose
3. Spongiose in den oberen Schichten des Stratum spinosum mit Einwanderung von neutrophilen Granulozyten (Exozytose), Auflockerung des Retezellgefüges und subcornealen Ansammlungen neutrophiler Granulozyten als "spongiforme Pusteln".
4. Erweiterte und geschlängelte papilläre Gefäße in der Dermis mit deutlichem perivaskulärem Ödem und
5. Perivaskulärem, lymphohistiozytärem Infiltrat, untermengt von zahlreichen neutrophilen Granulozyten.

#### 2.2.5.2. Ergebnisse der Untersuchung mittels direkter Immunfluoreszenz.

Eine Untersuchung mittels direkter Immunfluoreszenz wurde an Hautbiopsien von sieben Patienten vorgenommen. Bei einem Patienten fanden sich IgG- und IgA-Komplexe in den Mikroabszessen und in der umgebenden Interzellulärsubstanz, IgM-Komplexe nur in den Mikroabszessen und granuläre C<sub>3</sub>- und C<sub>4</sub>-Niederschläge an den Papillargefäßen und in der umgebenden Interzellulärsubstanz. Zwei weitere Patienten hatten granuläre C<sub>3</sub>-Niederschläge an den dermalen Gefäßen und in der Basalmembranzzone. Bei einem Patienten fanden sich die C<sub>3</sub>-Niederschläge nur an den Gefäßen und bei einem weiteren Patienten fand sich ein intracorneales Bläschen mit C<sub>3</sub>-positiven Inhalt. Bei zwei weiteren Patienten ergab die Untersuchung keinen positiven Befund.

Der Nachweis von C<sub>3</sub>-Komplementfraktionen an den Papillengefäßen, in der Interzellulärsubstanz und intracorneal weist auf einen möglichen Weg, den Komplement aus dem Blut bis in die obersten Epidermisschichten nehmen könnte (36). Das Auftreten von Immunkomplexen in den Mikroabszessen hingegen, weist auf eine Antigen/Antikörper-Reaktion mit Aktivierung von Komplementfraktionen in der Hornschicht hin (137). Unabhängig von dem Ort der Freisetzung von Komplementfraktionen sind die stark leukotaktischen Eigenschaften der C<sub>3</sub>-Fraktion eine mögliche Erklärung für die gesteigerte Leukozytenmigration, die zu der Bildung der charakteristischen spongiformen Pusteln führt.

#### 2.2.5.3. Ergebnisse von HLA-Typisierungen.

HLA Untersuchungen wurden bei fünf Patienten vorgenommen. Bei drei dieser Patienten wurde ausschließlich auf Vorhandensein von HLA B27 untersucht. Das Ergebnis war bei zwei Patienten negativ. Bei einem Patienten mit generalisierter ACS und mutilierender Arthropathie konnte HLA B27 nachgewiesen werden. Eine umfassende HLA-Typisierung bei zwei Patienten mit EACP ergab keine Anhaltspunkte für Psoriasis vulgaris (HLA B13 und 17) oder für Psoriasis pustulosa (HLA B27). Der Nachweis von HLA B27 bei einem Patienten mit schweren Arthropathien, sowie der negative Befund in Bezug auf Psoriasis vulgaris- und PPG- charakteristischer Antigene, bei zwei Patientinnen mit EACP bestätigen die Befunde in der Literatur (145,146,272, 242,306,191,25).

#### 2.2.6. Dauer und Verlauf der Erkrankung.

Die PPG verläuft chronisch rezidivierend, wobei die Dauer der Erkrankung und die Schwere des Verlaufs und der auftretenden Komplikationen durch die klinisch-morphologische Form und die angewendeten Therapien bestimmt werden. Die PPG vom Typ Zumbusch und die generalisierte Form der ACS zeigten einen ähnlich schweren Verlauf, jedoch persistierten pustulöse akrale Hautveränderungen bei den Patienten mit ACS auch in den rezidivfreien Intervallen. Von Ausnahmen abgesehen zeigte die EACP einen leichteren Verlauf mit weniger und auch kürzeren Schüben sowie geringeren Allgemein-symptomen und Komplikationen. Der Beobachtungszeitraum betrug für unsere Patienten zwischen einem und 18 Jahren von der ersten stationären Aufnahme bis zur letzten Nachuntersuchung. Während dieser Zeit wurden 11 Patienten

mehrmals stationär in unserer Klinik behandelt, wobei die Anzahl der Klinikaufenthalte zwischen drei und zehn, bei durchschnittlich fünf klinischen Behandlungen lag. Sieben Patienten wurden nur einmal wegen eines akuten Pustelschubes stationär behandelt und anschließend mindestens ein Jahr lang ambulant betreut.

Anzahl der generalisierten Pustelschübe: Sieben Patienten mit PPG vom Typ Zumbusch erlitten zwischen drei und 20, durchschnittlich acht, generalisierte Pusteleruptionen.

Zwei Patienten mit ACS erkrankten an 12, bzw.

vier generalisierten Pustelschüben.

Zwei der neun Patienten mit EACP fallen durch eine sehr große Anzahl von Pusteleruptionen auf:

Bei einer Patientin, die 15 Pustelschübe in zehn Jahren erlitt, ist der lange Krankheitsverlauf möglicherweise durch die systemische Glukokortikosteroidtherapie zu erklären. Der andere Patient, ein siebenjähriger Knabe, erkrankte seit seinem ersten Lebensjahr an rezidivierenden Pustelschüben von zwei bis vier Wochen Dauer, unterbrochen von zwei- bis sechswöchigen Intervallen.

Fünf Patienten mit EACP erlitten nur eine generalisierte Pusteleruption, zwei weitere Patienten drei bzw. zwei Pustelschübe (Tab.3).

Dauer der generalisierten Pustelschübe: Bei den Patienten mit PPG vom Typ Zumbusch lag die Dauer der Pustelschübe zwischen zwei Wochen und sieben Monaten, bei durchschnittlich drei Monaten. Die Pusteleruptionen der Patienten mit ACS dauerten zwischen einem und drei Monaten.

Bei den Patienten mit EACP betrug die Dauer der Pustelschübe zwischen zwei Wochen und vier Monaten, durchschnittlich sechs Wochen.

Unabhängig von der klinisch-morphologischen Form der PPG persistierten die generalisierten Pusteleruptionen unter systemischer oder ausgedehnter äußerlicher Glukokortikosteroidtherapie besonders lange, da die Rückbildung der Hauterscheinungen durch wiederholte Pustelschübe, bei Versuchen die Steroiddosis zu senken, verzögert wurde (Tab.3).

Rezidivfreie Intervalle: Die Remissionen zwischen den Pustelschüben dauerten bei den Patienten mit PPG vom Typ Zumbusch zwischen einem Monat und neun Jahren, im Durchschnitt zweieinviertel Jahre. Bei den Patienten mit ACS betrugen die Intervalle zwischen zwei Monaten und acht Jahren, durchschnittlich auch zweieinviertel Jahre.

Die rezidivfreien Intervalle bei den Patienten mit EACP, die mehrere Schübe erlitten, dauerten zwischen zwei Wochen und fünf Jahren (Tab.3).

Auffallend war bei einigen Patienten eine zunehmende Dauer der rezidivfreien Intervalle im Verlauf der Erkrankung. Bei diesen Patienten schien der endogene Eruptionsdruck nachzulassen und erneute Pusteleruptionen wurden nur durch äußere Provokation (Infekte, Traumatisierung der Haut) hervorgerufen.

Nachuntersuchung: Die großen Unterschiede in der Intervalldauer von zwei Wochen bis zu neun Jahren erschweren eine Aussage über die Gesamtdauer der Erkrankung. Von den zehn Patienten die sich zur Nachuntersuchung vorgestellt haben, trat jedoch bei fünf Patienten seit über acht Jahren kein weiterer Pustelschub auf; zwei Patienten sind seit zwei Jahren rezidivfrei, eine Patientin seit über einem Jahr. Zwei Patientinnen leiden weiterhin unter jährlichen Exazerbationen, die ambulant behandelt werden. Auffällig ist, daß keiner der Patienten mit EACP nach der Behandlung mit PUVA oder Etreinat bisher ein Rezidiv erlitt. (Beobachtungszeitraum bis zu acht Jahren)

Tabelle 3 :

| Patient      | Erster Schub | Letzter Schub | Krankheitsverlauf im Alter von: | Anzahl der Schübe: | Dauer der längster: | Intervalle kürzester: | Therapie:                              |
|--------------|--------------|---------------|---------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|----------------------------------------|
|              |              |               |                                 |                    |                     |                       | (systemisch)                           |
| <u>PG:</u>   |              |               |                                 |                    |                     |                       |                                        |
| F.F.         | 45 J.        | 61 J.         | 16                              | 9                  | 5 Mo.               | 4 Wo.                 | 7 Jahre 4 Wochen Glukokortikosteroide  |
| L.M.         | 60 J.        | 61 J.         | 1                               | 3                  | 3,5 Mo.             | 8 Wo.                 | 6 Wochen 4 Wochen Glukokortikosteroide |
| K.M.         | 69 J.        | 71 J.         | 3                               | 4                  | 4 Mo.               | 8 Wo.                 | 14 Mo. 6 Wochen Glukokortikosteroide   |
| B.C.         | 6 Wo.        | 29 J.         | 29                              | ca.20              | 6 Mo.               | 4 Wo.                 | 1,5 Jahre 4 Wochen Methotrexat         |
| B.K.         | 5 J.         | 28 J.         | 23                              | ca.10              | 7 Mo.               | 3 Wo.                 | 9 Jahre 1 Jahr PUVA                    |
| P.R.         | 4 J.         | 11 J.         | 7                               | 5                  | 3 Mo.               | 3 Wo.                 | 6,5 Jahre 4 Wochen keine               |
| K.P.         | 15 J.        | 25 J.         | 10                              | 3                  | 1 Mo.               | 2 Wo.                 | 6 Jahre 4 Jahre Etrelinat, Arotinoid   |
| <u>EACP:</u> |              |               |                                 |                    |                     |                       |                                        |
| S.K.         | 59 J.        | 69 J.         | 10                              | 15                 | 3 Mo.               | 4 Wo.                 | 1 Jahr 4 Wochen Glukokortikosteroide   |
| A.P.         | 4 J.         | 11 J.         | 7                               | 3                  | 4 Mo.               | 6 Wo.                 | 5 Jahre 2 Jahre PUVA                   |
| T.R.         | 29 J.        | 29 J.         | 8 Mo.                           | 2                  | 2 Mo.               | 6 Wo.                 | 6 Mo. 6 Wochen PUVA                    |
| N.I.         | 51 J.        | 51 J.         |                                 | 1                  |                     |                       | Etrelinat                              |
| M.J.         | 51 J.        | 51 J.         |                                 | 1                  | 6 Wo.               |                       | PUVA                                   |
| H.R.         | 20 J.        | 20 J.         |                                 | 1                  | 3 Wo.               |                       | PUVA                                   |
| R.T.         | 75 J.        |               |                                 | 1                  | 2 Mo.               |                       | Etrelinat                              |
| B.S.         | 7 Mo.        |               |                                 | 1                  | 6 Wo.               |                       | keine                                  |
| O.M.         | 6 Mo.        | 7 J.          | 7                               | ca.40              | 4 Wo.               | 2 Wo.                 | 6 Wo. 2 Wochen PUVA                    |
| <u>ACS:</u>  |              |               |                                 |                    |                     |                       |                                        |
| T.G.         | 8 Wo.        | 19 J.         | 19                              | ca.12              | 12 Wo.              | 4 Wo.                 | 8 Jahre 8 Wochen Glukokortikosteroide  |
| B.L.         | 43 J.        | 46 J.         | 3                               | 4                  | 8 Wo.               | 4 Wo.                 | 1 Jahr 12 Wochen Etrelinat             |

Verlauf der Erkrankung: Der klinische Verlauf der PPG ist durch die ausgedehnten Hautveränderungen und die begleitenden Allgemeinsymptome bestimmt.

Hauterscheinungen: Sie waren bei allen unseren Patienten im akuten Schub generalisiert, wobei unterschiedliche Prädispositionsstellen für die verschiedenen morphologischen Typen und auch individuell festzustellen waren. Diese wurden bereits in dem Abschnitt "Klinisch-Morphologische Einteilung" dargestellt.

Charakteristisch für den Spontanverlauf der PPG ist das wiederholte Aufschließen von Pusteln während länger anhaltender Schübe: Diese Pusteleruptionen treten in individuell unterschiedlich lange dauernden Schüben auf. Besonders kurze Zyklen mit ein- bis zweiwöchigen Intervallen gelten als typisch für EACP. Bei unseren Patienten konnte dieser zyklische Spontanverlauf deutlich bei drei Kindern mit EACP beobachtet werden, da diese vorwiegend mit indifferenten Externa und systemisch lediglich mit Antibiotika behandelt wurden. Wiederholte Pusteleruptionen traten auch bei allen anderen Patienten mehr oder weniger häufig auf, jedoch ließ sich infolge der systemischen Glukokortikosteroidtherapie oder zytostatischer Behandlung eine zeitliche Rhythmik nicht mehr erkennen.

PPG war bei 11 Patienten unseres Krankengutes die Erstmanifestation der Psoriasis. Bei sechs dieser Patienten traten nach Abheilen der Pustelschübe keinerlei Hautveränderungen mehr auf. Fünf Patienten entwickelten eine Psoriasis vulgaris nach Abheilen der pustulösen Hauteruptionen. Bei allen Patienten, die vor ihrem ersten Pustelschub Psoriasis vulgaris aufwiesen, trat diese nach Abheilen der pustulösen Phase wieder in Erscheinung.

Allgemeinsymptome: Es fanden sich bei PPG subjektive Empfindungsstörungen wie Abgeschlagenheit, Frösteln und Krankheitsgefühl, sowie meßbare Parameter wie Fieber, Beschleunigung der BKS und Leukozytose, die auf ein systemisches Krankheitsgeschehen hinweisen. Die subjektiven Allgemeinsymptome wurden von den Patienten unterschiedlich bewertet und können aus diesem Grund nicht genau verglichen werden. Es ließ sich jedoch feststellen, daß die Patienten mit PPG durchschnittlich stärker über Schwächegefühl, und Schmerzen an der Haut klagten, als die Patienten mit EACP. Letztere klagten häufiger über Juckreiz zu Beginn der Pusteleruptionen. Besonders ausgeprägt waren Schwäche, Krankheitsgefühl und Hyperästhesie der Haut bei den Patienten mit ACS.

In Tab.2 sind die Ausprägung von Fieber, BKS-Beschleunigung und Leukozytose zusammengestellt:

Fieber: Bei 13 Patienten trat Fieber zu Beginn der generalisierten Pustelschübe auf. Meist war die Temperatur nicht höher als  $38^{\circ}\text{C}$ . und normalisierte sich innerhalb weniger Tage. Temperaturen über  $38^{\circ}\text{C}$ . und länger anhaltendes Fieber konnten bei sieben Patienten durch akute Infekte erklärt werden, die erst nach einigen Tagen klinisch manifest wurden. Mit Abklingen des Fiebers besserten sich bei diesen Patienten auch die Hauterscheinungen rasch.

BKS-Beschleunigung: Bei 16 Patienten konnte im akuten Schub eine beschleunigte BKS festgestellt werden, deren Ausmaß häufig mit der Höhe des Fiebers korrelierte.

Leukozytose: Eine Blutleukozytose wiesen 16 Patienten während akuter Pustelschübe auf. Bei neun dieser Patienten fanden sich Zellzahlen zwischen 10.000 und 15.000 pro  $\text{mm}^3$ , bei sieben Patienten zwischen 15.000 und 20.000 oder mehr. Die Leukozytose war bei allen Patienten durch eine deutliche Vermehrung der neutrophilen Granulozyten verursacht; bei zehn Patienten fand sich mindestens einmal eine relative Granulozytose von über 80%.

Eine Lymphozytose von mehr als 50% ließ sich nur bei drei Patienten, davon zwei Kinder, feststellen. Eine relative Lymphopenie fand sich bei 11 Patienten, von denen fünf unter systemischer Glukokortikosteroidtherapie standen.

Weitere Hinweise für eine systemische Entzündungsreaktion ergaben sich aus der Serumelektrophorese:  
Veränderungen fanden sich im Elektrophoresediagramm von 15 Patienten: Eine Verminderung des Albumingehaltes auf unter 5 rel.% ließ sich bei fünf Patienten feststellen, während das Gesamteiweiß nur bei zwei Patienten erniedrigt war. Die alpha-1 und alpha-2 Globulinfraktionen waren bei fünf bzw. 11 Patienten vermehrt. Eine deutliche Vermehrung der Gamma globulinfraktion auf über 20 rel.% fand sich nur bei vier Patienten bei denen auch eine Gelenkbeteiligung bestand.  
Eine quantitative Bestimmung der Serum/Plasma Immunglobuline wurde bei 12 Patienten zum Teil mehrmals durchgeführt.  
Die Ergebnisse sind in Tab.4 zusammengefasst:

Tabelle 4:

| Pat.   | IgG | IgA | IgM | IgE |
|--------|-----|-----|-----|-----|
| 1.B.K. | 482 |     |     | 364 |
| 2.R.T. | 733 |     |     |     |
| 3.L.M. | 525 | 515 |     |     |
| 4.S.K. | 252 | 80  | 63  |     |
| 5.B.L. |     | 530 |     | 710 |
| 6.H.R. |     | 666 |     |     |
| 7.O.M. |     |     |     | 122 |
| 8.K.P. |     | 622 |     |     |
| 9.T.G. |     |     |     | 73  |

Normalwerte: IgG:640-1350 mg/100ml; IgA:70-310 mg/100ml;  
IgM: 55-350mg/100ml; IgE: 60-250 mg/100ml

Eine vorübergehende Anämie mit Hämoglobinwerten zwischen 10,7 g% und 11,5 g% entwickelte sich bei drei Patienten. Bei diesen Patienten sowie drei weiteren fanden sich außerdem erniedrigte Serumeisenspiegel zwischen 9 und 68 mikro-g%. (Norm: 90-130 mikro-g/100ml.

## 2.2.7. Begleiterkrankungen und Komplikationen.

Da die Grenze zwischen Begleiterkrankungen und Komplikationen häufig nicht deutlich zu erkennen ist, werden hier alle weiteren pathologischen Befunde, die nicht direkt durch die Hautveränderungen oder die Therapie zu erklären sind, zusammengefaßt.

### 2.2.7.1. Arthropathien.

Die häufigste Begleiterkrankung in unserem Patientengut bestand in Gelenkbeteiligung, deren Ausmaß von leichten Schmerzen im akuten Schub bis zu mutilierenden Arthropathien reichte. Auffallend war, daß Gelenkschmerzen und Gelenkveränderungen nur bei Patienten mit PPG und ACS zu finden waren.

Insgesamt gaben sieben Patienten Gelenkschmerzen an. Bei drei dieser Patienten zeigten sich klinisch schwere Veränderungen der Hände und Füße: eine Patientin litt unter starker Bewegungseinschränkung in Verbindung mit ausgeprägter PpP-artiger Ulnardeviation der Finger- und Zehengrundgelenke und zeigte röntgenologisch Zeichen einer ankylosierenden Spondylitis der Lendenwirbelsäule (F.F.). Ein Patient mit ACS wies an den Fingern und Zehen röntgenologisch eine ausgeprägte Knochenatrophie, mit Destruierung der Mittel- und Endphalangen auf, die zu Versteifung der Finger und Zehen, ulnarer Deviation in den Fingergrundgelenken und zum Verlust eines Daumengliedes führten. Bei diesem Patienten konnte HLA B27 nachgewiesen werden (B.L.). Ein weiterer Patient zeigte an Händen und Füßen eine psoriatische Arthropathie mit dermatogenen und arthropathischen Kontrakturen der Finger- und Zehengrundgelenke, sowie der Sprunggelenke beider Füße (K.P.).

Zwei weitere Patientinnen zeigten nur röntgenologische Veränderungen der Gelenke: bei einer dieser Patientinnen waren Veränderungen im Sinne einer Arthritis psoriatica im Bereich der Interphalangealgelenke beider Hände, sowie eine ausgeprägte Osteoporose beider Füße festzustellen (K.M.). Die zweite Patientin wies eine ausgeprägte Osteoporose auf (L.M.). Bei diesen fünf Patienten ließ sich das C-reaktive-Protein stark positiv nachweisen. Die zuerst besprochene Patientin (F.F.) hatte außerdem einen stark positiven Latex-Schnelltest und einen erhöhten Waaler-Rose Titer von 1: 512. Bei den zwei männlichen Patienten fanden sich im akuten Schub zusätzlich erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase bis zu 551 U/l im Serum.

Zwei weitere Patientinnen klagten über leichtere Gelenkschmerzen in Verbindung mit generalisierten Pusteleruptionen. Bei einer dieser Patientinnen fand sich ein stark positives C-reaktives-Protein jedoch keine röntgenologischen Anzeichen für Gelenkveränderungen (B.K.). Bei der zweiten Patientin waren C-reaktives-Protein und Röntgenbefund negativ (B.C.). Eine schwere Osteoporose mit Deckplattenbrüchen mehrerer Brust- und Lendenwirbelkörper entwickelte sich bei einer Patientin mit EACP im Verlauf einer dreijährigen systemischen Glukokortikosteroidtherapie (S.K.).

Die Gelenkveränderungen können nur bei drei der Patienten (B.L., K.P., K.M.) auf Grund der charakteristischen Röntgenbefunde als Psoriasis spezifisch betrachtet werden. Der Nachweis von HLA B27 bei dem Patienten mit ACS bestätigt die Diagnose der psoriatischen Arthropathie. Bei den anderen Patienten sind die Gelenksbeschwerden als Begleiterkrankungen im Sinne einer primär chronischen Polyarthritits, bei positiver Rheumaserologie, als Infektarthritiden, oder als Nebenwirkungen der systemischen Glukokortikosteroidtherapie aufzufassen.

#### 2.2.7.2. Leberbeteiligung

Vorübergehend erhöhte Serumtransaminasen fanden sich bei sechs Patienten als Ausdruck einer Leberparenchymschädigung, wobei eine Patientin unter Methotrexat-Therapie stand (S.K.), eine weitere mit Busulfan (Myleran®) behandelt wurde (F.F.) und bei einem Patienten ein chronischer Alkoholabusus bekannt war (B.L.). Eine von Medikamenten wahrscheinlich unabhängige Leberreaktion ließ eine Leberbiopsie bei drei Patientinnen erkennen, wobei jedoch in der Vorgeschichte einer Patientin (F.F.) dreimal eine "Gelbsucht" aufgetreten war und eine weitere Patientin (B.C.) etwa zwei Jahre zuvor mit Methotrexat (einmalige Gabe von 25 mg) und Hydroxycarbamid (Litalir®) behandelt worden war.

Das Lebergewebe wies bei zwei Patientinnen eine unspezifische entzündliche Reaktion bei minimaler Verfettung auf und bei der dritten Patientin eine geringe Leberparenchymschädigung mit Einzelzell- oder Gruppennekrosen sowie leichter Mesenchymschädigung (B.C.).

Bei vier Patientinnen ließen sich die erhöhten Serumtransaminasen nicht durch Medikamenteneinnahme oder Alkoholabusus erklären. Bei drei dieser Patientinnen zeigte die Leberbiopsie pathologische Veränderungen. Obgleich Vorschädigung der Leber bei keiner dieser Patientinnen völlig ausgeschlossen werden kann, sind die pathologischen Veränderungen wahrscheinlich als Mitbeteiligung der Leber am chronischen Krankheitsgeschehen der PPG zu deuten. Dafür sprechen der besonders schwere langjährige Verlauf der PPG bzw. ACS bei drei dieser Patientinnen, sowie die Normalisierung der Transaminasen unter erfolgreicher Behandlung der Hauterscheinungen, auch mit potentiell die Leber belastenden Medikamenten wie Methotrexat und Etretinat.

#### 2.2.7.3. Bronchopneumonische Beteiligung.

Über Lungenbeteiligung bei Patienten mit PPG wurde in der Literatur mehrfach berichtet (276). In unserem Patientengut konnte ein solcher Zusammenhang nicht bestätigt werden.

Röntgenübersichtsaufnahmen wurden bei 17 Patienten angefertigt. Es fanden sich bei allen Patienten im Wesentlichen altersentsprechende Normalbefunde. Bronchopneumonien traten bei drei Patientinnen in Verbindung mit generalisierten Pustelschüben auf, wobei alle drei zum Zeitpunkt des Fieberanstiegs unter systemischer Glukokortikosteroidtherapie standen: Eine 71-jährige Patientin entwickelte innerhalb der ersten vier Tage ihres Klinikaufenthaltes, unter Behandlung mit Triamcinolon (Volon®) 40 mg/Tag, Fieber um 38°C., das unter Behandlung mit Oxytetracyclin (Terravenos®) rasch abfiel. Bei einer 75-jährigen Patientin entwickelte sich eine Bronchopneumonie, mit röntgenologisch sichtbaren Infiltraten des Mittellappens, nach zweiwöchiger Behandlung ihres ersten generalisierten Pustelschubes mit 80 mg Methylprednisolon tågl. Das Fieber und die Infiltrate bildeten sich unter Therapie mit Cefotaxim (Claforan®) intravenös rasch zurück. Eine 19-jährige Patientin stand bereits mehrere Monate unter ambulanter Therapie mit Triamcinolon (Delphicort®) 16 mg /Tag, oral und Cefradin (Sefril®) als eine Bronchopneumonie mit Dyspnoe und hohem Fieber, gleichzeitig mit einem schweren generalisierten Pustelschub auftrat. Unter Behandlung mit Cefalexin (Oracef®) und Methylprednisolon (Urbason®) 80 mg/tåglich bildeten sich Hauterscheinungen und Bronchopneumonie langsam zurück.

Die Tatsache daß die drei Patientinnen unter systemischer Glukokortikosteroidtherapie standen und daß sich die Bronchopneumonien unter antibiotischer Therapie gut zurückbildeten, spricht gegen eine Mitbeteiligung der Bronchien und Lungen am Krankheitsgeschehen der PPG bei unseren Patienten. Das Auftreten der Bronchopneumonie gleichzeitig mit der Pusteleruption bzw. zu Beginn des generalisierten Pustelschubes bei zwei Patientinnen läßt eher an eine Provokation der Hautveränderungen durch die bakterielle Infektion im Respirationstrakt denken.

#### 2.2.7.4. Komplikationen an Haut und Schleimhäuten.

**Bakterielle Sekundärinfektion:** Der häufigste pathologische Befund am Hautorgan, neben der Diagnose PPG, war die Sekundärinfektion der primär sterilen Pusteln mit verschiedenen Bakterien. Von den 18 Patienten unseres Krankengutes wurden insgesamt 33 Pustelabstriche entnommen und bakteriologisch untersucht: Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigt das folgende Schaubild.

| Anzahl der Pustelabstriche             | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|----------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| steril                                 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | +  | +  | +  |
| staphylococcus aureus hämolysierend    | + | + |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |
| nicht hämolysierend                    | + | + |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |
| Koagulase pos.                         | + | + | + | + | + |   |   |   |   |    |    |    |
| Koagulase neg.                         | + | + | + | + | + | + | + | + |   |    |    |    |
| ohne nähere Bezeichnung                | + | + |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |
| Streptokokken A $\beta$ -hämolysierend | + | + |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |

Diese Befunde hatten in den meisten Fällen keinen Einfluß auf den Krankheitsverlauf. Nur eine Patientin, deren Pusteln mit hämolysierendem staphylococcus aureus infiziert waren und die sich in äußerst reduziertem Allgemeinzustand befand (metastasierendes malignes Melanom), entwickelte hohes Fieber und Schüttelfröste, nachdem ihre Hauterscheinungen mit Fluocinolon(Jellin®) Salbe unter Okklusion behandelt worden waren. Wegen des Verdachts auf eine hämatogene Streuung der Keime aus den Pusteln, wurde Gentamycin (Sulmycin®) als Infusion verabreicht, worauf die Fieberreaktion abklang. Ein anderer Patient, der einzige bei dem sich  $\beta$ -hämolytische Streptokokken der Gruppe A in den Pusteln nachweisen ließen, hatte regelmäßig Erhöhungen des Antistreptolysintiters in Verbindung mit Pustelschüben. Da keine Streptokokken in wiederholten Rachenabstrichen gefunden wurden, könnte bei diesem Krankheitsverlauf die hämatogene Streuung kutaner Keime einen Provokationsfaktor für Pustelschübe darstellen.

**Abszesse:** Zwei Patientinnen entwickelten unter Glukokortikosteroidtherapie Abszesse. Eine dieser Patientinnen hatte dreimal an den Hüften und einmal am Fuß Abszesse die inzidiert und antibiotisch behandelt werden mußten. Eine andere Patientin entwickelte multiple axilläre Schweißdrüsenabszesse, die sich unter Röntgenbestrahlung gut zurückbildeten.

**Candida albicans:** Befall mit Candida albicans zeigte sich bei sieben unserer Patienten. Bei fünf Patienten ließ sich Candida albicans aus Mundschleimhautabstrichen anzüchten, vier dieser Patienten hatten außerdem eine enterale Kandidose. Bei drei Patienten fanden sich Hefen interdigital, aus Urin- und Stuhlkulturen sowie

aus einem Bindehautabstrich einer Patientin konnte *Candida albicans* angezüchtet werden. Nur drei Patienten mit Candidainfektionen der Mundhöhle und des Darms standen unter systemischer Glukokortikosteroidmedikation.

**Arzneimittelreaktionen:** Allergische Arzneimittelreaktionen traten bei einer Patientin die eine Allergie gegen Penizillin und eine Überempfindlichkeit gegen Salizylate angegeben hatte nach einer Kurznarkose und nach Verabreichung von Tetrazyklinen auf. Im Verlauf eines späteren Schubes wurde in einer Probeexzision aus dem Unterschenkel dieser Patientin eine granulozytäre Vaskulitis festgestellt. Dieselbe Patientin reagierte auf Methotrexat mit einer schweren Lyell-artigen Symptomatik. Bei einer anderen Patientin ohne Allergien in der Anamnese, jedoch mit einem ausgeprägten Antikörpermangelsyndrom, traten nach Behandlung mit Rolitetracyclin (Reverin®) ebenfalls flächenhafte Ablösungen der Epidermis auf. Ein weiterer Patient mit Rhinitis allergica entwickelte nach Medikation mit Cephalexin (Oracef®) eine akute Urtikaria.

#### 2.2.7.5. Nebenbefunde.

Ein Patient mit ACS entwickelte auf Grund von mangelnder natürlicher Insolation im Verlauf seiner Erkrankung eine Vitamin D - Hypovitaminose mit Osteomalazie und sekundärem Hypoparathyreoidismus. Dies war auch der einzige Patient bei dem sich ein deutlich verminderter Serumkalziumspiegel feststellen ließ (B.L.). Eine Patientin hatte ein Rezidiv eines malignen Melanoms mit Lymphknotenmetastasen in der Leiste. Bei zwei vierjährigen Knaben fand sich ein ausgeprägter Mikrogenitalismus, bei einem dieser Patienten in Verbindung mit einem Leistenhoden.

#### 2.2.8. Therapie.

Das Ziel der Behandlung der PPG ist akute Pustelschübe rasch und wirkungsvoll zu unterdrücken und Rezidiven langfristig vorzubeugen ohne die Patienten mit schweren Nebenwirkungen zu belasten. Es zeigte sich bei unseren Patienten, daß die Therapien, PUVA und Etretnat, in Bezug auf diese Forderungen einen wesentlichen Fortschritt gegenüber der systemischen Glukokortikosteroid- und Zytostatikatherapie darstellen.

##### 2.2.8.1. Äußerliche Behandlung.

Örtliche Behandlung der Hauterscheinungen kann bei der Therapie der PPG meist nur eine Ergänzung der systemischen Therapie darstellen. Die Äußerliche Behandlung ist auch schwierig; wegen des starken Eruptionsdruckes im akuten Schub muß eine weitere Reizung des Hautorgans vermieden werden. Gleichzeitig muß Superinfektionen vorgebeugt und die Abheilung der Haut durch entsprechende Pflege gefördert werden.

Lotio alba aquosa wurde bei allen Patienten angewendet und gut vertragen; nur bei einer Patientin mit sehr trockener Haut wurde weiche Zinkpaste bevorzugt. Bei fest anhaftenden Schuppenkrusten am Kopf wurde vorwiegend Salizylöl verwendet, am Körper stellenweise Salizylvaseline (3%). Zur Behandlung bakterieller und mykotischer Sekundärinfektionen wurden Chinosolbäder, Solutio Castellani in den intertriginösen Bereichen und Farbstoffpinselungen (Pyoktanin oder Brillantgrün) angewendet.

Durch antibiotikahaltige Externa wie Chlortetracyclin (Aureomycin®) Salbe und Gentamycin-Creme wurden bei drei Kindern die Hauter-

scheinungen nicht positiv beeinflusst.

Alle Patienten wurden mit glukokortikosteroidhaltigen Externa behandelt wobei sich die Trägersubstanz nach dem individuellen Hauttyp und dem Entzündungsgrad richtete. Am häufigsten wurden Creme Grundlagen verwendet. Salben kamen vorwiegend bei Patienten mit sehr trockener Haut, zur Okklusivtherapie und an den Fingernägeln zur Anwendung. Im akuten Schub konnte die äußerliche Glukokortikosteroidtherapie bei keinem unserer Patienten weitere Pusteleruptionen verhindern. Zur Behandlung lokalisierter Pusteleruptionen bei nachlassendem Eruptionsdruck erwiesen sich die glukokortikosteroidhaltigen Externa jedoch als wirkungsvoll. Auch die persistierenden pustulösen Nagelveränderungen der Patienten mit ACS sprachen gut auf Fluocinolon (Jellin®)-Salbe unter Okklusion an.

Nebenwirkungen: Diese traten nur bei der örtlichen Glukokortikosteroidtherapie auf: bei zwei Patientinnen zeigte sich vermehrte Vellushaarbildung und Teleangiektasien im Gesicht. Bei einer dieser Patientinnen bildeten sich Schweißdrüsenabszesse und bei einer weiteren Patientin Abszesse an den Hüften und am Fuß. Unter Okklusivtherapie mit Fluocinolon (Jellin®) an einem Fuß traten bei einer Patientin hohes Fieber, Schüttelfröste und Diarrhoen auf. Da sich die Symptome unter Gentamycin (Sulmycin®) Therapie rasch zurückbildeten, hatte möglicherweise eine hämatogene Streuung kutaner Keime durch die geschädigte Haut stattgefunden.

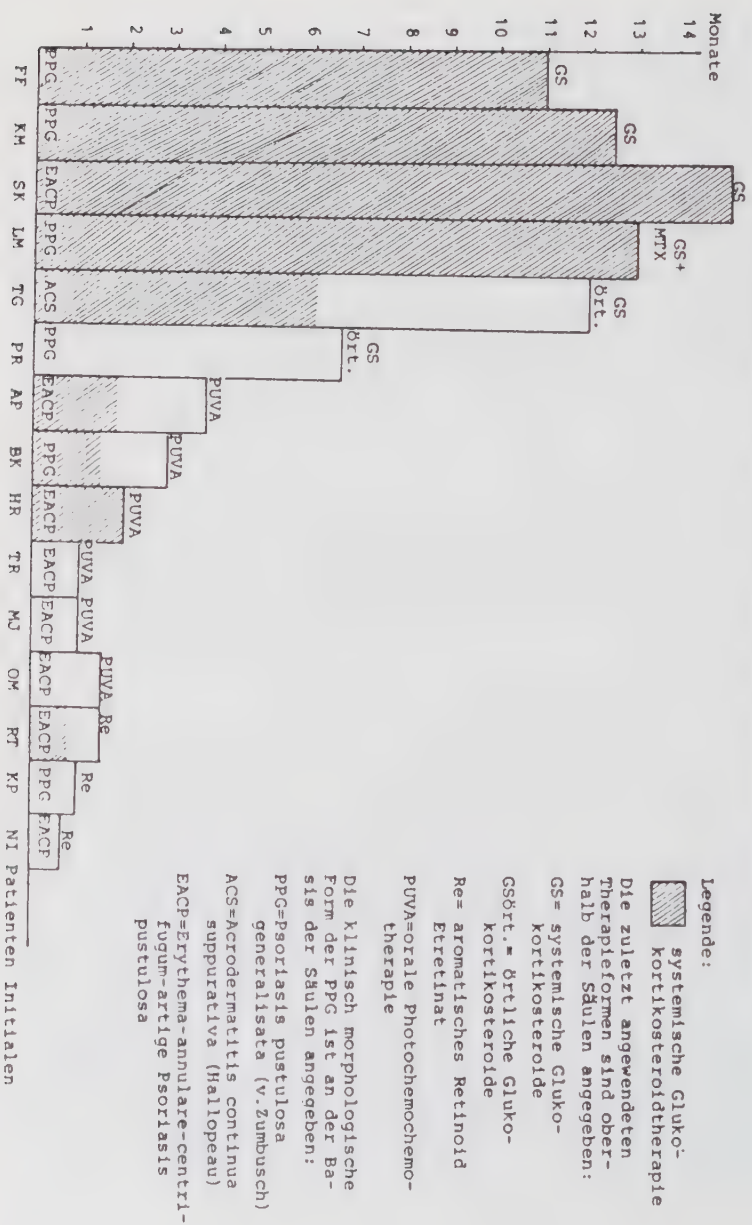
#### 2.2.8.2. Systemische Behandlung.

Die ausgedehnten Hauterscheinungen und die schweren Allgemeinsymptome erforderten bei allen Patienten, außer zwei Kindern, eine systemische Therapie. Bis vor zehn Jahren kamen vorwiegend Glukokortikosteroide und Methotrexat zur Anwendung. Die schweren Nebenwirkungen und die häufigen Rebound Phänomene nach Dosisreduktion oder Absetzen dieser Medikamente belasteten die Patienten und verlängerten nicht selten den Krankheitsverlauf. Durch den Einsatz von PUVA und Etretnat konnten bei unseren Patienten die Dauer der klinischen Aufenthalte und die Anzahl der Rezidive deutlich reduziert werden.

##### 2.2.8.2.1. Glukokortikosteroide.

Zehn von 18 Patienten wurden systemisch mit Glukokortikosteroiden behandelt. Die kürzeste Behandlungsdauer betrug zwei Wochen, die längste Behandlung erstreckte sich über mehr als fünf Jahre. Die Initialdosen lagen zwischen 20 und 80 mg Prednisolon oder entsprechender Äquivalenzdosen anderer Verbindungen (überwiegend 6-Methylprednisolon (Urbason®) und Triamcinolon (Volon®)). Bei allen Patienten wurde versucht die Initialdosen möglichst rasch auf niedere Erhaltungsdosen zu reduzieren oder vollständig auszuscheiden. Versuche die Steroiddosis zu senken führten bei allen Patienten mehrmals erneut zu schweren Pustelschüben. Die Schwelle, unterhalb der es zu neuen Pusteleruptionen kam, war unterschiedlich hoch, zeigte jedoch die Tendenz, sich im weiteren Krankheitsverlauf bei jedem weiteren Schub zu erhöhen. Dieser Gewöhnungseffekt erklärt die lange Behandlungsdauer bei vier unserer Patientinnen. So musste z.B. bei einer Patientin (F.F.) im Verlauf von dreieinhalb Jahren die Glukokortikosteroiddosis von 160 Hydrokortisonäquivalenten auf 640 gesteigert werden und konnte anschließend nur sehr langsam auf eine Erhaltungsdosis von 40 Hydrokortisonäquivalenten, bei ihrer letzten Entlassung reduziert werden. Bei vier Patienten hatten Initialdosen zwischen 12 und 80 mg Triamcinolon keine Wirkung auf die Hauterscheinungen im akuten Schub, sodaß auf Photochemotherapie (PUVA) oder Etretnat

Tabelle 5: Dauer der klinischen Aufenthalte in Monaten und angewendete Therapieformen.



Übergegangen wurde.

In Tab.5 ist die Dauer der klinischen Aufenthalte von 16 Patienten in Monaten dargestellt. Zwei Patienten wurden nicht aufgeführt, weil sie nicht in der Umgebung von München ansässig sind und daher die Dauer der Klinikaufenthalte nicht der Krankheitsdauer entspricht. Die schraffierten Flächen zeigen die Dauer der systemischen Glukokortikosteroidtherapie. Oberhalb der einzelnen Patientensäulen sind die zuletzt angewendeten Therapien angegeben. An der Basis der Säulen findet sich die morphologische Form der PPG. Die dargestellte Beziehung läßt erkennen, daß bei den Patienten die systemisch vorwiegend mit Glukokortikosteroiden behandelt wurden, unabhängig von der klinisch-morphologischen Form der PPG, häufiger generalisierte Pustelschübe auftraten und daß diese länger klinisch behandelt werden mußten, als bei den Patienten, die mit PUVA oder Etretnat behandelt wurden.

Nebenwirkungen: Bei vier Patientinnen trat eine rasche Verschlechterung einer schon bestehenden Osteoporose ein, die bei einer Patientin zu Deckplatteneinbrüchen von vier Wirbelkörpern führte. Drei Patientinnen entwickelten einen Steroiddiabetes mit Blutzuckerwerten bis 290 mg%. Bei einer Patientin traten des Weiteren auf: Steroidkatarakt, rezidivierende systemische Kandidose, eine schwer depressive Stimmungslage und ein Antikörpermangel-syndrom. Außerdem fanden sich bei allen Patientinnen unter längerer Glukokortikosteroidmedikation ein cushingoider Habitus, Striae distensae und atrophische Hautareale.

Die Erfahrungen mit systemischer Glukokortikosteroidtherapie bei unseren Patienten bestätigen die in der Literatur empfohlene (9,309) große Vorsicht mit dieser Therapieform bei PPG. Es muß allerdings auch darauf hingewiesen werden, daß bei manchen unserer Patienten potentiell lebensbedrohliche Zustände nur durch Glukokortikosteroide zu beherrschen waren.

#### 2.2.8.2.2. Zytostatika und Immunsuppressiva.

Methotrexat: Vier Patientinnen wurden mit Methotrexat behandelt. Die Dosis betrug 25 mg oral oder intravenös pro Woche und wurde entsprechend der individuellen Verträglichkeit fortgesetzt. Nur eine Patientin wurde ausschließlich mit Methotrexat behandelt, nachdem 12 mg Triamcinolon (Volon®) tägl. zu keiner Besserung der Hauterscheinungen geführt hatte. Sie bekam an unserer Klinik nur einmal 25 mg Methotrexat i.v., berichtete jedoch, daß durch dieselbe Dosierung, fortgesetzt über zwei bis drei Wochen, ihre jährlich auftretenden Schübe gut zu beherrschen waren (B.C.).

Methotrexat und systemische Glukokortikosteroidtherapie: Durch zusätzliche Verabreichung von Methotrexat wurde bei drei Patienten versucht die Glukokortikosteroiddosis zu reduzieren oder konstant zu halten. Eine Patientin (L.M.) blieb über 25 mg Methotrexat oral pro Woche und Triamcinolon 16 mg tägl. über sechs Monate ohne Nebenwirkungen fast erscheinungsfrei. Bei einer Patientin (F.F.), die unter Behandlung mit Triamcinolon (Volon®) 30 mg/Tag stand, sanken nach zweimaliger Verabreichung von 25 mg Methotrexat pro Woche die Thrombozytenzahlen auf 187.000 und es entwickelte sich eine Lyell-artige Symptomatik, die zum Absetzen der Therapie zwang. Bei einer weiteren Patientin wurde im Verlauf von fünf Jahren versucht durch gleichzeitige Verabreichung von Methotrexat die Glukokortikosteroiddosis zu senken. Dies gelang wegen Unverträglichkeit und Nebenwirkungen, wie Abfall der Thrombozytenzahl auf 188.000 jeweils nur vorübergehend.

Nebenwirkungen: Nausea und Inappetenz traten bei zwei Patientinnen auf; ebenso eine Thrombozytopenie. Bei zwei Patientinnen zeigten sich vorübergehende Erhöhungen der Transaminasen (bis: GOT 46 mU/ml, GPT 74 mU/ml). In der Leberbiopsie einer dieser Patientinnen (B.C.) fand sich jedoch bereits vor der Methotrexattherapie eine geringe Parenchym- und Mesenchymsschädigung. Großflächige Epidermisablösungen nach zweimaliger Verabreichung von Methotrexat zwangen bei einer Patientin zum Therapieabbruch.

Mercaptopurin: Bei zwei Patientinnen wurde Mercaptopurin (Puri-Nethol®) in den Jahren 1969 und 1970 in einer Dosierung von 25 mg ansteigend auf 150 mg/Tag, über fünf Wochen versucht, nachdem Methotrexat entweder nicht vertragen wurde (Lyell-Symptomatik (F.F.)) oder auch unter der Kombination von Methotrexat und Prednisolon, 30 mg/Tag, weitere Schübe aufgetreten waren (S.K.). Bei beiden Patientinnen mußte die Therapie mit Mercaptopurin kurz nach Erreichen der vollen Dosis wegen gastrointestinaler Unverträglichkeit abgebrochen werden.

Azathioprin: Bei drei Patientinnen wurde Azathioprin (Imurek®) in ansteigender Dosierung von 25 bzw. 50 mg auf 100 bzw. 150 mg/Tag verabreicht. Der Versuch unter dieser Medikation bei zwei Patientinnen die Glukokortikosteroiddosen zu senken, verursachte bei beiden Patientinnen schwere Pustelschübe, die nur durch die Steigerung der Glukokortikosteroiddosis zu beherrschen waren. Bei der dritten Patientin besserten sich die Hauterscheinungen erst, nachdem 100 mg Azathioprin /Tag, durch 20 mg Triamcinolon (Volon®) /Tag ersetzt wurden und somit auf die immunsuppressive Therapie verzichtet wurde.

Busulfan: Unter 4 mg Busulfan (Myleran®) pro Tag, war eine Patientin (F.F.), die Methotrexat, Azathioprin und Mercaptopurin nicht vertragen hatte, acht Wochen lang ohne Nebenwirkungen frei von Hauterscheinungen. Ein erneuter generalisierter Pustelschub wurde durch ein generalisiertes Arzneimittelalexanthem provoziert, als die Patientin nach einer Kurznarkose Salizylate einnahm, sodaß die Busulfan (Myleran®) Therapie wieder durch systemische Glukokortikosteroide ersetzt werden mußte.

#### 2.2.8.2.3. Photochemotherapie.

Photochemotherapie (PUVA), die orale Anwendung von 8-Methoxypsoralen (8-MOP) und Bestrahlung mit langwelligem UV-Licht (UV-A), wurde bei sechs Patienten eingesetzt. 8-Methoxypsoralen (Meladinine®) wurde in einer Dosierung zwischen 30 und 50 mg je nach Körpergewicht der Patienten (0,6 mg/kg) verabreicht und die anschließende Bestrahlung mit einer UV-A Initialdosis zwischen 0,5 und 1 Joule/cm<sup>2</sup> begonnen. Bis zur Erscheinungsfreiheit wurde viermal wöchentlich behandelt. Im Anschluß wurde eine Erhaltungstherapie zum Vorbeugen gegen Rezidive, mit zunächst zwei Behandlungen pro Woche und später nur noch einer Behandlung alle zwei Wochen durchgeführt. Erscheinungsfreiheit wurde nach durchschnittlich 30 Tagen und einer durchschnittlichen UV-A Gesamtdosis von 51 J/cm<sup>2</sup> erreicht (Tab.6).

Fünf der Patienten hatten eine EACP. Zwei dieser Patienten litten bereits seit frühester Kindheit unter rezidivierenden Pustelschüben, drei der Patienten kamen zur Behandlung ihres ersten generalisierten Pustelschubes. Eine Patientin litt seit ihrer Kindheit an PPG. Zwei der Patienten mit EACP hatten seit ihrer Kindheit an Psoriasis vulgaris gelitten bevor der erste Pustelschub auftrat (A.P., H.R.). Bei diesen Patienten wandelte sich das Hautbild unter PUVA Behandlung wieder zu Psoriasis vulgaris Herden,

Tabelle 6

| Pat. | Form der Porriasis der Extremitäten | Alter/Patient | Syst. Behandlung vor PUVA  | Krankheitsverlauf nach PUVA                                                                                      | Die Erscheinungsfreizeit erreicht |                      |                |                                                                                                         | Krankheitsverlauf nach PUVA |
|------|-------------------------------------|---------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|      |                                     |               |                            |                                                                                                                  | Abheilung unter PUVA              | Zahl d. Behandlungen | Dauer in Tagen | Dosis in J/cm <sup>2</sup>                                                                              |                             |
| G.M. | EMCP                                | 7/7           | Erythromycin               | Cyklische Schübe in 2-4 Wochen abklingen                                                                         | 15                                | 36                   | 67,5           | Erscheinungsfrei, 4 Jahre                                                                               |                             |
| T.R. | FACP                                | 29/1          | -                          | 1. Schub während Schwangerschaft, 2. Schub 1/2 Jahr später                                                       | 12                                | 20                   | 29             | Erscheinungsfrei, 8 Jahre                                                                               |                             |
| A.D. | EMCP                                | 11/7          | Glukokortikosteroid + ACTH | PUVA, seit 1. Lebensjahr. Seit 4. Lebensjahr intermittierend Pustelschübe                                        | 21                                | 36                   | 61             | 3 Jahre PUVA-Erhaltungstherapie, 2 Jahre UVB vor PUVA, seit 3 Jahren Erscheinungsfrei                   |                             |
| M.J. | EMCP                                | 51/6 Wochen   | -                          | -                                                                                                                | 16                                | 10                   | 51             | Erscheinungsfrei, 7 Jahre                                                                               |                             |
| H.P. | EMCP                                | 20/6 Wochen   | Glukokortikosteroid        | Porriasis vulv., seit Kindheit, 1. Pustelschub nach 1. Schwangerschaft                                           | 19                                | 31                   | 49             | paßteiv 1/2 Jahr nach Erscheinungsfreiheit, 4 Jahre später lokallistetter Schub während Schwangerschaft |                             |
| B.X. | PGF                                 | 28/23         | Glukokortikosteroid        | Porriasis pustulosa seit 5. Lebensjahr. Schübe in 5 Jahren Abst. des Schwangerschafts während 1. Schwangerschaft | 18                                | 28                   | 48             | 2 Jahre nur vereinzelte Porriasis vulv., 2 Jahre Später Pustelschübe jedes Frühjahr.                    |                             |

die unter fortgesetzter PUVA Therapie gut abheilten. Bei einer Patientin mit dem klinisch-morphologischen Bild der Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) wandelten sich die Hautveränderungen unter PUVA-Behandlung zunächst in ein Erythema-annulare-centrifugum-artiges Bild, bevor typische Psoriasis vulgaris Herde auftraten (B.K.). Dieselbe Veränderung der Hauterscheinungen wurde bei einer weiteren Patientin mit Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) beobachtet, die nicht mit PUVA behandelt wurde, jedoch regelmäßig ein Solarium besuchte (B.C.). Drei Patienten blieben nach Abheilen der pustulösen Hautveränderungen erscheinungsfrei.

Rezidive: Sie traten nach PUVA Therapie bei zwei Patientinnen auf: Eine Patientin mit EACP (H.R.) erlitt nach halbjähriger Erscheinungsfreiheit einen generalisierten Pustelschub, als sie noch unter zweiwöchentlicher PUVA Erhaltungstherapie stand. Unter vorübergehender Steigerung der Behandlungsfrequenz (zweimal pro Woche) klang der Schub rasch ab. Eine weitere Pusteleruption, die auf Kopf- und Halsbereich lokalisiert blieb, trat bei derselben Patientin vier Jahre später im ersten Trimenon ihrer zweiten Schwangerschaft auf. Diese Hauterscheinungen bildeten sich unter glukokortikosteroidhaltigen Externa rasch zurück. Eine Patientin mit PPG (B.K.) blieb zwei Jahre nach Beendigung der PUVA Behandlung weitgehend erscheinungsfrei; es traten nur vereinzelt Herde von Psoriasis vulgaris auf. Die Patientin berichtete uns jedoch, daß seit vier Jahren in jedem Frühjahr wieder ausgedehnte Pustelschübe auftreten und weitere Schübe durch grippale Infekte und Stress provoziert würden.

Nebenwirkungen: Bei vier Patienten traten während der Initialbehandlung mit PUVA nochmals pustulöse Exazerbationen und Fieber auf, die unter Fortsetzung der Therapie abheilten. Zwei dieser Patienten waren bis zu Beginn der PUVA Therapie systemisch mit Glukokortikosteroiden behandelt worden, bei einer weiteren Patientin wurde die Glukokortikosteroiddosis im Verlauf der PUVA Therapie abgebaut (A.P., B.K., H.R.). Juckreiz oder Hautreizungen traten unter PUVA Therapie nicht auf, Leukozytose und BKS-Beschleunigung normalisierten sich und pathologische Laborwerte wurden unter fortgesetzter Behandlung nicht festgestellt.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei keinem der Patienten mit EACP nach abgeschlossener PUVA Behandlung nochmals ein generalisierter Pustelschub aufgetreten ist: Die Patienten sind seit sechs bis acht Jahren rezidivfrei. Nebenwirkungen wurden bei unseren Patienten unter PUVA Therapie nicht beobachtet und es konnte auf innerlich und äußerlich angewendete Glukokortikosteroide verzichtet werden.

#### 2.2.8.2.4. Aromatische Retinoide (Etretinat, Arotinoid)

Vier Patienten wurden mit dem aromatischen Retinoid Etretinat (Tigason®) behandelt. Die Dosierung betrug 1 mg/kg/Tag, bis maximal 75 mg/täglich, bis Erscheinungsfreiheit erreicht war. Anschließend wurde auf eine Erhaltungstherapie mit 25 mg täglich oder 25 mg jeden zweiten Tag übergegangen. Zwei Patientinnen wurden wegen ihres ersten Schubes einer EACP behandelt, ein Patient zeigte eine generalisierte ACS und ein weiterer Patient eine PPG. Die beiden männlichen Patienten litten außerdem an mutilierenden Arthropathien der Finger- und Zehengelenke. Patient 1. (R.T.): Eine 75-jährige Patientin kam zur Behandlung ihres ersten generalisierten Schubes einer EACP.

Sie war vorher noch nie hautkrank gewesen. Nachdem die Pusteleruptionen durch Methylprednisolon (Urbason®) 80 mg/Tag nicht beeinflusst werden konnten, wurde Etretnat in einer Initialdosis von 50 mg/täglich verabreicht. Die Hauterscheinungen bildeten sich rasch zurück und die Patientin war innerhalb von drei Wochen erscheinungsfrei. Zur Rezidivprophylaxe nahm die Patientin ein halbes Jahr lang jeden zweiten Tag 25 mg Etretnat ein. Sie ist seit zwei Jahren frei von Hautveränderungen.

Patient 2: Eine 51-jährige Patientin wurde ebenfalls wegen ihres ersten Schubes einer EACP in unserer Klinik behandelt. (N.I.) Nach histologischer Sicherung der Diagnose wurde Etretnat in einer Initialdosis von 50 mg täglich verordnet. Die Patientin war innerhalb von zwei Wochen erscheinungsfrei und wurde unter einer Erhaltungstherapie von 25 mg Etretnat jeden zweiten Tag nach Hause entlassen. Sie ist seit einem Jahr frei von Rezidiven.

Patient 3: Ein 43-jähriger Patient aus der DDR mit ACS wurde bei uns insgesamt dreimal, jeweils 12 Wochen lang, mit Etretnat behandelt. Die generalisierten pustulösen Hauterscheinungen bildeten sich nach jeweils dreiwöchiger Verabreichung von 75 mg Etretnat/tägl. zurück und Rezidive konnten durch Erhaltungsdosen von 25 mg/tägl. verhindert werden. Auch die akralen Hautveränderungen beschränkten sich unter der Therapie mit Etretnat, jedoch reichte die Behandlungsdauer von sechs Wochen nicht aus, um vollständige Erscheinungsfreiheit zu erreichen. Der Patient berichtete, daß die Hauterscheinungen wieder zunahmen und sich langsam über den gesamten Körper ausbreiteten, wenn das von uns mitgegebene Etretnat verbraucht war. Es trat jedoch kein Rebound-Phänomen auf. Bei seinem letzten Aufenthalt in unserer Klinik waren die pustulösen Veränderungen nur noch an den Fingern, Zehen, sowie an den Unterschenkeln lokalisiert und sprachen gut auf glukokortikosteroidhaltige Externa an, sodaß von einer weiteren Etretnat Behandlung abgesehen wurde. Auf die Gelenksbeschwerden des Patienten hatte die Etretnat Behandlung keinen Einfluß; er benötigte zusätzlich täglich 75 mg Indometacin (Amuno®).

Patient 4: Bei einem 21-jährigen Patienten mit PPG blieben im Intervall zwischen den akuten generalisierten Pustelschüben Hautveränderungen im Sinne einer generalisierten Psoriasis vulgaris bestehen, die sich als äußerst therapieresistent erwiesen. Außerdem bestand eine mutilierende psoriatische Arthropathie, die zunehmend in den Vordergrund des Krankheitsgeschehens rückte. Der Patient wurde mit verschiedenen Kombinationen von Etretnat, PUVA, UV-B und zuletzt Arotinoid behandelt: Aromatisches Retinoid und Photochemotherapie (Re-PUVA): Die kombinierte Therapie mit Etretnat und PUVA kam zweimal zur Anwendung. Der erste Behandlungszyklus wurde mit Etretnat 75/50 mg alternierend über vier Wochen eingeleitet. Unter gleichzeitiger Dosisreduktion auf 50/25 mg täglich alternierend wurde mit der PUVA Behandlung viermal pro Woche begonnen. Nach zehn Wochen dieser Kombinationsbehandlung und einer UV-A Gesamtdosis von 91,5 J/cm<sup>2</sup> hatten sich sowohl die Hauterscheinungen, als auch die Gelenkschmerzen sehr gebessert, sodaß über fünf Monate eine alleinige Erhaltungstherapie mit PUVA zweimal wöchentlich sich als therapeutisch ausreichend erwies.

Auf Grund einer erneuten Verschlechterung des

Hautzustandes mußte die PUVA Therapie jedoch nochmals über drei Monate durch 50 mg Etretnat täglich ergänzt werden.  
Aromatisches Retinoid und UV-B:

Da der Patient auf die PUVA Behandlung mit Übelkeit und Gewichtsverlust reagiert hatte, wurde auf die Kombination von Etretnat und UV-B-Bestrahlungen übergegangen. Unter dieser Behandlung, bei einer Etretnatdosis von 50 mg/tägl., trat in Verbindung mit einem grippalen Infekt ein generalisierter Pustelschub auf, der jedoch unter Behandlung mit glukokortikosteroidhaltigen Externa innerhalb von wenigen Tagen abheilte. Abgesehen von dieser Exazerbation wurde die Kombination von Etretnat und UV-B ein Jahr lang gut vertragen; ein relativ guter Hautzustand konnte mit zum Teil geringen Etretnatdosen (25 mg jeden zweiten Tag) oder auch alleiniger UV-B-Bestrahlung erhalten werden. Wegen der zunehmenden Gelenksbeschwerden des Patienten wurde eine zweiwöchige Behandlung mit Hydroxychloroquin-sulfat (Quensyl®) begonnen. Unter dieser Therapie traten wiederholte Pusteleruptionen auf, die sich unter glukokortikosteroidhaltigen Externa (Fludroxycortid-(Sermak®) Creme) rasch zurückbildeten.

Arotinoid: Nach Abheilen der pustulösen Hauterscheinungen wurde die ambulante Behandlung mit einem neuen aromatischen Retinoid, Arotinoid (Ro 13-6298) eingeleitet. Unter einer Dosierung von 0,1 mg täglich besserten sich zunächst der Hautzustand und auch die Gelenksbeschwerden des Patienten deutlich, sodaß die Dosis auf 0,1 mg jeden zweiten Tag reduziert werden konnte. Diese Besserung hielt jedoch auch nach erneuter Dosissteigerung nicht an und es wurde eine vierwöchige Arotinoid Pause eingelegt um anschließend wieder mit 0,1 mg täglich fortzufahren. Nachdem eine vorübergehende Dosisreduktion auf 0,05 mg jeden zweiten Tag zu einer massiven Verschlechterung sowohl der Haut als auch der Gelenkschmerzen geführt hatte, steht der Patient seit sechs Wochen wieder unter 0,1 mg Arotinoid. Die Haut ist diffus gerötet und stark verdünnt; 60 bis 80% der Körperoberfläche sind von flächigen, stark schuppenden Psoriasis Herden bedeckt.

Die Gelenksbeschwerden des Patienten hatten sich initial unter Etretnat und Arotinoid Therapie deutlich gebessert, er konnte kurzfristig ganz ohne Indometacin (Amuno®) auskommen. Die gute Wirkung der aromatischen Retinoide auf die Arthropathie ließ jedoch bald nach und die Indometacin-Dosis blieb unter Etretnat und Arotinoid bei 50 mg Amuno® täglich.

Nebenwirkungen: Als Nebenwirkung der Etretnat Therapie trat bei drei Patienten eine Cheilitis auf und eine Patientin entwickelte Paronychien an beiden Großzehennägeln. Bei dem zuletzt besprochenen Patienten (K.P.) zeigte sich eine Verdünnung und starke Schuppung der Haut. Serumtransaminasen, Cholesterin und Triglyzeride waren bei allen Patienten unter Etretnat Therapie unauffällig. Auch bei einer Patientin, die vor Therapiebeginn eine leicht erhöhte GPT aufwies, normalisierte sich diese unter fortgesetzter Therapie.

Die Behandlung mit Etretnat zeigte bei zwei Patientinnen mit EACP eine rasche und dauerhafte Wirkung. Auch bei einem Patienten mit ACS bildeten sich die generalisierten Hauterscheinungen rasch zurück, während für die Beeinflussung der akralen Hautveränderungen eine längerfristige Behandlung notwendig erscheint. Die pustulösen Hautveränderungen eines Patienten mit PPG sprachen gut auf die

Kombination mit Etretnat und PUVA an, jedoch erwies sich die verbleibende generalisierte Psoriasis vulgaris als äußerst therapieresistent. Anhaltende Remissionen konnten weder durch Re-PUVA, noch durch Kombination von Etretnat mit UV-B oder durch Arotinoid erreicht werden.

Unter der Behandlung mit Etretnat ließ sich keine Wirkung auf die Gelenkbeschwerden eines Patienten mit mutilierender Arthropathie feststellen. Bei einem zweiten Patienten mit gleichen Krankheitserscheinungen besserten sich die Gelenkschmerzen initial unter Re-PUVA Behandlung und auch unter Arotinoid Therapie. Der Erfolg war jedoch nur von kurzer Dauer und die Behandlung mit Arotinoid mußte weiterhin mit 50 mg Indometacin täglich ergänzt werden.

Die Nebenwirkungen der Etretnat Therapie waren gering: bei drei Patienten trat eine Cheilitis auf, eine Patientin entwickelte Paronychien an beiden Großzehennägeln und bei einem Patienten war PPG zeigte sich eine starke Verdünnung und Schuppung der Haut. Transaminasen, Cholesterin und Triglyzeride waren bei allen Patienten unter Etretnat Behandlung unauffällig.

### 3. Zusammenfassung

Material und Methodik. An Hand von Berichten über pustulöse Dermatosen in der Literatur seit Ende des letzten Jahrhunderts wurde die Entwicklung des Krankheitsbildes der Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) nachvollzogen und ein Beitrag zur Klassifikation pustulöser Psoriasisformen erarbeitet.

18 eigene Patienten mit Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch), die in den Jahren zwischen 1969 und 1984 an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der LMU München behandelt wurden konnten auf Grund des klinisch-morphologischen Erscheinungsbildes, der Allgemeinsymptome und des klinischen Verlaufs der Erkrankung unter verschiedenen Therapieformen, dieser Klassifikation zugeordnet werden. Der Beobachtungszeitraum betrug zwischen einem und 18 Jahren. Zwölf der 18 Patienten konnten nachuntersucht, bzw. schriftlich über den weiteren Verlauf ihrer Erkrankung befragt werden.

Morphologie. Es lassen sich heute folgende klinisch-morphologische Formen pustulöser Psoriasis unterscheiden.

1. Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) und ihre atypischen Formen
  - a. Erythema-annulare-centrifugum-artige Psoriasis cum pustulatione
  - b. Erythema-annulare-centrifugum-artige Psoriasis sine pustulatione
2. Psoriasis vulgaris cum pustulatione
3. Psoriasis pustulosa palmaris et plantaris (Typ Barber - Königsbeck) mit ihrer akralen Variante der
  - a. Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)
4. Übergangsformen

Von 18 Patienten zeigten sieben das klassische Bild der Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch), neun Patienten wiesen die charakteristischen Hautveränderungen der Erythema-annulare-centrifugum-artigen Psoriasis cum pustulatione auf und zwei Patienten

litten unter generalisierten Pustelschüben die von akralen Veränderungen im Sinne einer Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) ausgingen.

Die morphologischen Erscheinungsbilder entsprachen den Beschreibungen in der Literatur: bei Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) und Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) bedeckten flächenhafte, hochrote Erytheme, durchsetzt von multiphen häufig konfluierenden Pusteln den gesamten Körper, wobei eine Betonung der Extremitäten bei den Patienten mit Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) auffiel.

Die Patienten mit Erythema-annulare-centrifugum-artiger Psoriasis zeigten gyrierte und zirrinäre Erytheme mit randständigem Pustelsaum, die sich durch zentrale Abheilung und periphere Ausbreitung ständig wandelten. Es bestand ein bevorzugter Befall des Stammes.

Die verschiedenen Formen der Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) unterschieden sich außerdem in Bezug auf Nagelerkrankung, Schleimhautbeteiligung, dem Auftreten von Arthropathien und Psoriasis vulgaris im Verlauf der Erkrankung sowie in der HLA - Typisierung.

Nagelerkrankung. Diese trat bei drei Patienten mit Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) und bei zwei Patienten mit Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) in Form von Pustelösen Veränderungen des Nagelbettes mit teilweisem Verlust der Nägel in Verbindung mit Hautveränderungen an den Handinnenflächen und Fußsohlen auf. Eine Beteiligung der Palmar- und Plantarflächen war bei keinem der Patienten mit Erythema-annulare-centrifugum-artiger Psoriasis festzustellen. Leicht Nagelveränderungen in Form von Tüpfelung zeigten sich nur bei einer Patientin.

Schleimhautveränderungen. Mundschleimhautveränderungen zeigten sich bei zwei Patienten mit Erythema-annulare-centrifugum-artiger Psoriasis im akuten Schub als weißliche Beläge oder Pusteln auf der Zunge, wie sie schon von Schuppener als charakteristisch für Psoriasis pustulosa beschrieben wurden. Bei zwei Patienten mit Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) und einem Patienten mit Erythema-annulare-centrifugum-artiger Psoriasis ließen sich Zungenveränderungen im Sinne einer Lingua plicata bzw. Lingua scrotalis feststellen. Dawson und Moulin beobachteten Lingua plicata und Lingua geographica häufig bei Patienten mit Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) und Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau). Da gleichartige Zungenveränderungen jedoch auch bei Morbus Reiter und seborrhoischem Ekzem auftreten sind sie, trotz des gemeinsamen histologischen Substrats, der spongiiformen Pustel, wahrscheinlich kein spezifisches Symptom der Psoriasis pustulosa generalisata.

Gelenkbeteiligung und HLA-Typisierung. Gelenkveränderungen im Sinne einer psoriatischen Arthropathie konnten bei drei Patienten nachgewiesen werden. Bei einem dieser Patienten mit Befall peripherer Gelenke, sowie der Sakroileakalgelenke war HLA B27 positiv. Drei weitere Patienten mit Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) litten während akuter Pustelschübe unter Gelenkschmerzen ohne röntgenologisch feststellbarer Veränderungen. Bei keinem der Patienten mit Erythema-annulare-centrifugum-artiger Psoriasis ließen sich Gelenkschmerzen oder Gelenkveränderungen feststellen. Auch die bei Psoriasis vulgaris gehäuft nachweisbaren HLA-Merkmale (B13, Bw 17, Bw37) waren bei allen untersuchten Patienten mit Erythema-annulare-centrifugum-artiger Psoriasis negativ. Diese Befunde bestätigen die von Stadler und Orfanos angenommene Sonderstellung der Erythema-annulare-centrifugum-artigen Psoriasis im Rahmen des psoriatischen Formenkreises.

Psoriasis vulgaris. Diese trat im Krankheitsverlauf von allen Patienten mit Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) und

Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) auf. Nur drei von neun Patienten mit Erythema-annulare-centrifugum-artiger Psoriasis entwickelten Erscheinungen von Psoriasis vulgaris nach Abheilen der pustulösen Hautveränderungen. Auffallend war, daß sich die Hauterscheinungen von zwei Patienten mit Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) im Krankheitsverlauf zum klinisch-morphologischen Bild der Erythema-annulare-centrifugum-artigen Psoriasis wandelten, bevor typische Psoriasis vulgaris Herde auftraten. Ähnliche Beobachtungen im Sinne von Erythema-annulare-centrifugum-artiger Psoriasis als Übergangsform zwischen Psoriasis vulgaris und Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) machten auch Braun-Falco und Weidner 1968, Huriez 1963, Sidi-Spinasse 1965 und Bazek 1965.

Verlauf. Der Gesamtverlauf der Erkrankung war am längsten bei Patienten die bereits im Kindesalter Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) oder generalisierte Schübe einer Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) entwickelt hatten. Auch erlitten Patienten mit Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) und Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) durchschnittlich häufigere und längeranhaltende Pustelschübe als die Patienten mit Erythema-annulare-centrifugum-artiger Psoriasis. Bei fünf der Patienten mit Erythema-annulare-centrifugum-artiger Psoriasis trat nur eine generalisierte Pusteleruption auf. Im akuten Schub waren die Entzündungszeichen (Leukozytenzahl, BKS-Beschleunigung und Fieber) annähernd gleich stark bei den verschiedenen klinisch-morphologischen Formen der Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) ausgeprägt (Tab.2). Die zum Teil stark erniedrigten Serumweisenspiegel bei sieben Patienten sind als Ausdruck des chronischen entzündlichen Krankheitsgeschehens zu werten und können möglicherweise auch durch den extrem gesteigerten epidermalen Zellumsatz erklärt werden.

In Bezug auf das Erstmanifestationsalter, die Geschlechtsverteilung sowie auslösende Provokationsfaktoren zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Patienten mit Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch), Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) und Erythema-annulare-centrifugum-artiger Psoriasis.

Erstmanifestationsalter. Die 18 Patienten waren bei ihrer ersten klinischen Behandlung zwischen sieben Monaten und 75 Jahre alt. Sieben der Patienten erlitten ihren ersten Pustelschub vor dem 10.Lebensjahr, bei acht Patienten trat Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) erst jenseits des 40.Lebensjahres auf. Diese Altersverteilung entspricht den Beobachtungen von Baker und Ryan (1968), die als Häufigkeitsgipfel für die Erstmanifestation der Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) die Jahre zwischen 40 und 60 angeben, sowie von Beylot (1973), der Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) häufig als Erstmanifestation der Psoriasis im Kindesalter sah.

Geschlechtsverteilung. Fünf von 18 Patienten waren männlichen Geschlechts, drei davon Kinder bis sieben Jahre. Jenseits des 50. Lebensjahres fanden sich bei unseren Patienten nur Frauen (Tab.1a). Das deutliche Überwiegen weiblicher Patienten mit zunehmendem Alter wurde bereits von Baker und Ryan (1968) festgestellt.

Auslösende Faktoren. Generalisierte Pustelschübe wurden bei sieben Patienten durch gripptale Infekte provoziert; bei sieben weiteren Patienten wurden erhöhte AST-Titer (bis 600 IE), ohne klinische Anzeichen für einen Infekt, während akuter Pustelschübe festgestellt. Akute Infekte wurden von zahlreichen Autoren in Verbindung mit generalisierten Pustelschüben beschrieben und lassen eine antibiotische Therapie zur Ausschaltung des Provokationsfaktors gerechtfertigt erscheinen.

Bei zwei Patientinnen traten generalisierte Pusteleruptionen während ihrer ersten Schwangerschaft auf, bei einer weiteren Patientin unter Behandlung mit einem Östrogen/Gestagen Kombinationspräparat

nach unauffälliger Schwangerschaft. Da bei keiner der Patientinnen eine Hypokalzämie bestand, könnte der erhöhte Progesteronspiegel, entsprechend den Beobachtungen von Shelley (1967) und Yasuda (1976), einen Provokationsfaktor darstellen.

Eine systemische Glukokortikosteroidtherapie provozierte bei zwei Patienten mit langjährig bestehender Psoriasis vulgaris den ersten generalisierten Pustelschub. Pustulöse Exazerbationen von Psoriasis vulgaris während oder nach systemischer Glukokortikosteroidtherapie haben wesentlich zu dem gehäuftem Auftreten des an sich seltenen Krankheitsbildes der Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch), in den 60 er Jahren beigetragen.

Penizillin, Azathioprin, Salizylate und Hydroxychloroquinsulfat provozierten generalisierte Pustelschübe bei jeweils einem Patienten, örtliche Traumatisierung der Haut und Stress wurden von jeweils zwei Patienten als auslösender Faktor für generalisierte Pusteleruptionen angegeben.

Komplikationen. Neben der schon erwähnten psoriatischen Arthrodynie als häufigster Komplikation des Krankheitsverlaufes wird von Zachariae und anderen Autoren eine mögliche Lungen- und Leberbeteiligung bei Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) diskutiert. Bronchpneumonien traten bei drei unserer Patientinnen unter systemischer Glukokortikosteroidtherapie auf, bildeten sich aber unter antibiotischer Behandlung rasch zurück, sodaß eine Lungenbeteiligung am Krankheitsgeschehen der Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) hier unwahrscheinlich ist. Biopsisch festgestellte reaktive entzündliche Leberveränderungen konnten jedoch bei drei Patienten nicht durch andere leberschädigende Faktoren erklärt werden. Somit muß eine mögliche Leberbeteiligung am systemischen Krankheitsgeschehen der Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) bei diesen Patienten in Erwägung gezogen werden.

Äußerliche Therapie. Örtlich wurden alle Patienten mit glukokortikosteroidhaltigen Externa, teilweise unter Okklusion, behandelt. Im akuten Schub konnten mit dieser Therapie bei keinem unserer Patienten weitere Pusteleruptionen verhindert werden. Zur Behandlung lokalisierter Pusteleruptionen bei nachlassendem Eruptionsdruck, sowie der pustulösen Nagelerkrankungen, erwiesen sich äußerlich angewendete Glukokortikosteroide jedoch als wertvolle Ergänzung der systemischen Therapieformen. Diese Anwendungsbereiche entsprechen auch den Empfehlungen von Marghescu zur örtlichen Glukokortikosteroidtherapie der Psoriasis.

Systemische Therapie. Zehn von 18 Patienten wurden systemisch mit Glukokortikosteroiden über Zeiträume zwischen zwei Wochen und fünf Jahren behandelt. Bei allen kam es zum Rebound-Phänomen bei Versuchen die Dosis zu senken. Auch entwickelte sich häufig im Krankheitsverlauf ein Gewöhnungseffekt, der kontinuierlich zu höheren Dosierungen zwang um akute Pustelschübe zu unterdrücken. Insgesamt waren die Krankheitsverläufe bei den Patienten, die systemisch mit Glukokortikosteroiden behandelt wurden länger und es kam häufiger zu Pustelschüben, als bei den mit PUVA oder Etretinat behandelten Patienten. Besonders deutlich waren die negativen Auswirkungen der systemischen Glukokortikosteroidtherapie bei einer Patientin mit Erythema-annulare-centrifugum-artiger Psoriasis. Unsere Beobachtungen bestätigen die Vorbehalte die Baker und Ryan schon 1969 gegenüber systemischer Glukokortikosteroidtherapie der Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) formulierten, sowie die heutige Auffassung daß Glukokortikosteroidtherapie nur in Ausnahmefällen indiziert ist.

Vier Patientinnen wurden mit Methotrexat in einer Dosierung von 25 mg/Woche behandelt, nachdem sich die Hauterscheinungen unter systemischer Glukokortikosteroidtherapie nicht gebessert hatten,

oder um Glukokortikosteroide einzusparen. Im Gegensatz zu den Beobachtungen von Baker und Ryan konnten wir einen zufriedenstellenden Behandlungserfolg nur bei einer Patientin unter alleiniger Methotrexattherapie feststellen.

Auch Mercaptopurin, Azathioprin und Busulfan wurden vorübergehend bei einzelnen Patienten versucht um Glukokortikosteroide einzusparen, mußten aber wegen gastrointestinaler Unverträglichkeit und mangels der Wirkung auf die Hauterscheinungen jeweils wieder abgesetzt werden.

Photochemotherapie (PUVA) wurde bei fünf Patienten mit Erythema-annulare-centrifugum-artiger Psoriasis und einer Patientin mit Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) eingesetzt. 8-Methoxypsoralen (Meladinine®) wurde in einer Dosierung von 0,6mg/kg Körpergewicht verabreicht und anschließend eine UV-A Ganzkörperbestrahlung mit Initialdosen zwischen 0,5 und 1 Joule/cm<sup>2</sup> durchgeführt. Erscheinungsfreiheit war nach durchschnittlich 30 Tagen und einer Gesamtenergie von durchschnittlich 50 Joule/cm<sup>2</sup> erreicht (Tab.6). Es ließ sich kein Unterschied zwischen den benötigten Gesamtenergien von systemisch mit Glukokortikosteroiden vorbehandelten Patienten und nicht vorbehandelten feststellen, wie das auch von Gschnait et al. beobachtet wurde. Bei zwei Patienten traten während der Initialtherapie pustulöse Exazerbationen und Fieber auf, die unter fortgesetzter Behandlung rasch abheilten. Eine Patientin mit Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) leidet nach zweijähriger Erscheinungsfreiheit erneut unter rezidivierenden Pustelschüben. Bei keinem der Patienten mit Erythema-annulare-centrifugum-artiger Psoriasis trat jedoch nach abgeschlossener PUVA Therapie ein erneuter generalisierter Pustelschub auf. Die Patienten sind zwischen 6 und 8 Jahren rezidivfrei. Nebenwirkungen traten nicht auf. Die guten Behandlungsergebnisse mit PUVA bei unseren Patienten decken sich mit denen von Gschnait (1982) und Hönigsmann (1977).

Das aromatische Retinoid Etretinat (Tigason®) gilt heute als Therapie der ersten Wahl bei Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch). Unsere Erfahrungen mit Etretinat bei vier Patienten bestätigen diese Ansicht. Zwei Patientinnen mit Erythema-annulare-centrifugum-artiger Psoriasis waren unter einer Initialdosis von 50mg/tägl. innerhalb von zwei Wochen erscheinungsfrei und sind, nach Beendigung der Erhaltungstherapie mit 25mg Etretinat jeden zweiten Tag, seit über einem Jahr frei von Rezidiven. Ein Patient mit Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) und mutilierenden Arthropathien wurde jeweils drei Monate lang mit Etretinat 75mg/tägl. behandelt. Die generalisierten Hauterscheinungen bildeten sich jeweils rasch zurück und Rezidive konnten mit Erhaltungsdosen von 25mg/tägl. verhindert werden. Die Gelenkschmerzen wurden durch Etretinat nicht dauerhaft beeinflusst. Die Hauterscheinungen eines Patienten mit Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) blieben zwischen den akuten Pustelschüben als generalisierte Psoriasis vulgaris bestehen und erwiesen sich als therapieresistent gegenüber Etretinat (75mg/tägl.) Etretinat kombiniert mit PUVA (Re-PUVA) und Etretinat kombiniert mit UV-B. Auf Grund der geringen Besserung des Hautzustandes und einer progredienten mutilierenden Arthropathie wurde eine Behandlung mit Arotinoid (Ro 13-6298) 0,1mg/Tag begonnen, die jedoch nur eine vorübergehende Besserung der Hautveränderungen und der Gelenkschmerzen bewirkte.

Nebenwirkungen. Bei allen Patienten ließ sich eine Cheilitis feststellen, ein Patient wies eine starke Verdünnung der Haut auf.

Orfanos betonte 1981 daß die klinische Form der Psoriasis bei der Etretinat Behandlung berücksichtigt werden muß und die Wirkung am Eindrucksvollsten bei Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) ist. Wir konnten dies in Bezug auf die Rückbildung der pustulösen

Veränderungen bestätigen, beobachteten jedoch außerdem hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit auch Unterschiede zwischen den klinisch-morphologischen Formen der Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch). Bei den Patienten mit Erythema-annulare-centrifugum-artiger Psoriasis traten nach abgeschlossener Therapie keine Rezidive mehr auf, während die Patienten mit Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch) und Acrodermatitis continua suppurativa nach Absetzen von Etretinat erneut Pustelschübe erlitten.

Eine Besserung psoriatischer Arthropathien wurde von Gollnik und Orfanos mit 50% beurteilt, andere Autoren beobachteten sehr unterschiedliche Wirkungen von Etretinat auf die Gelenkschmerzen. Wir konnten nur bei einem Patienten eine vorübergehende Besserung der Gelenkschmerzen unter Etretinat beobachten und auch die guten Erfolge die Fritsch et al. (1984) mit Arotinoid erreichten, ließen sich bei unserem Patienten nicht feststellen.

#### Überlegungen zur Pathogenese der Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch).

Die Pathogenese der Psoriasis ist ungeklärt. Auf Grund der ein-drucksvollen Wirkung von PUVA und Etretinat bei der Psoriasis pustulosa generalisata (v.Zumbusch), der exsudativen Maximalvariante der Psoriasis, lassen sich jedoch möglicherweise Rückschlüsse auf pathogenetisch wirksame Faktoren ziehen, die von beiden Therapieformen beeinflusst werden. Hier stehen immunologische Hypothesen im Vordergrund.

Jablonska et al.(1979) und Ullmann et al.(1980) konnten in der Hornschicht von Psoriasis-herden Immunkomplexe (Stratum corneum-Antigen/Stratum corneum Antikörperkomplexe) nachweisen, die über eine Aktivierung der Komplementkaskade und Freisetzung der stark leukotaktisch wirksamen C3-Komplementfraktion für die gesteigerte Einwanderung polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten in die Hornschicht verantwortlich sein könnten. Wir konnten bei fünf Patienten, mittels direkter immunfluoreszenzmikroskopischer Untersuchung, C3-Niederschläge an den Papillengefäßen und intracorneal nachweisen. Als Reaktion auf die gesteigerte Chemotaxis könnten die stark erhöhten IgA-Spiegel bei vier unserer Patienten gedeutet werden, da IgA eine hemmende Wirkung auf die chemotaktische Aktivität der Granulozyten zu haben scheint.

Orfanos (1981) sieht in der außerordentlich raschen Wirkung von Etretinat bei pustulöser Psoriasis einen Hinweis für eine andersartige, wenn auch ähnliche Pathogenese dieser Krankheitsform als für die Psoriasis vulgaris. Er erklärt die Wirkung zum Teil durch die Ablösung der Hornschicht, die während den ersten Tagen der Therapie erfolgt. Mit der Hornschicht könnte der leukotaktische Reiz entfernt und eine weitere Ansammlung von neutrophilen Granulozyten verhindert werden. Wolff (1985) diskutiert als Wirkungsmechanismus von PUVA eine direkte Schädigung der Granulozyten in Bezug auf ihre Reaktionsfähigkeit gegenüber chemotaktischen Reizen.

Die Bedeutung von Lymphozyten bei der Induktion eines Psoriasis-herdes ist noch unklar, ihr Vorhandensein in "pre-pinpoint"-Papeln weist jedoch auf eine Beteiligung bei den primären epidermalen Veränderungen hin. In Verbindung mit Langerhanszellen demaskieren die Lymphozyten möglicherweise Antigene, was in der Folge zur Antigen/Antikörperkomplexbildung und zur Granulozytenmigration führt. Langerhanszellen aktivieren als Immunkompetente Zellen durch Antigenpräsentation eine T-Helferzellreaktion in der Epidermis. Bei Patienten mit Psoriasis ist jedoch häufig die T-Suppressorzellaktivität vermindert.

Die Empfindlichkeit von Langerhanszellen gegenüber UV-Licht könnte somit zum Teil die Wirkung von PUVA erklären, indem durch Hemmung der Langerhanszellen das Gleichgewicht zwischen T-Helfer- und T-Suppressorzellaktivität wiederhergestellt wird.

Die Entdeckung einer zweiten immunkompetenten Zellpopulation in der Epidermis, den Granstein Zellen, die T-Suppressorzellen aktivieren und wesentlich weniger empfindlich gegenüber UV-Licht sind, stützt diese Überlegungen. Eine Aktivierung der T-Suppressorzellpopulation bei gleichzeitiger Hemmung der T-Helferzellen wurde auch unter Etretinattherapie beobachtet.

Die immunmodulatorische Wirkung beider Therapieformen scheint sich somit sowohl auf humorale wie auch auf zelluläre Immunreaktionen zu erstrecken. Die weitere Erforschung dieser Wechselwirkungen wird unser Verständnis der Psoriasis vergrößern und dazu beitragen die Stellung der Psoriasis pustulosa generalisata innerhalb des psoriatischen Formenkreises zu bestimmen.

Literaturverzeichnis:

- 1 : Adler DJ, Rower M (1981)  
Annular pustular psoriasis.  
Arch Derm 117 : 313
- 2 : Agache P, Barale Th, Bonjean JM (1970)  
Nouveaux types de proriasis pustuleux  
Archives Belges de Derm et Syph 26 : 115-125
- 3 : Alt J, Many P (1953)  
Forme inhabituelle d'une Poussée de psoriasis chez un  
arthropathique traité récemment par la cortisone.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 60 : 108-109
- 4 : Andrews G, Machacek G (1935)  
Pustular bacterids of hands and feet.  
Arch Derm Syph 32 : 837-843
- 5 : Asboe-Hansen G (1971)  
Psoriasis in childhood.  
In: Psoriasis: Proc.of the Intl. Symp.Stanford Univ.  
Farber E, Cox AJ (ed) p.53, Stanf. Univ.Press
- 6 : Audry C (1901)  
Les phlycténoses récidivantes des extrémités.  
(Acrodermatites continues de Hallopeau)  
Ann de Derm et Syph 2 : 913-918
- 7 : Baker H (1971)  
Generalized pustular psoriasis.  
In: Psoriasis: Proc.of the Intl.Symp.Stanford Univ.  
Farber E, Cox AJ (eds) pp 69-76, Stanford Univ. Press
- 8 : Baker H (1976)  
Corticosteroids and pustular psoriasis.  
Brit J Dermatol 94 Suppl 12 : 83-88
- 9 : Baker H, Ryan I (1968)  
Generalized pustular psoriasis.  
Brit J Dermatol 80 : 771-792
- 10 : Barber HW, Eyre JW (1927)  
Acrodermatitis continua (Hallopeau) vel  
dermatitis repens (Crocker).  
Brit J Dermatol 39 : 485-499
- 11 : Barber HW, Eyre JW (1930)  
Acrodermatitis continua vel perstans (Dermatitis repens)  
and psoriasis pustulosa.  
Brit J Dermatol 42 : 500-518
- 12 : Baver R, Gollnick H (1984)  
Retinoide in der Praxis.  
Grosse Verlag Berlin, pp. 25-32
- 13 : Baxter DL, Gill KA (1964)  
Generalized pustular psoriasis.  
Archs Dermatol 89 : 877-880

- 14 : Bazek A, DupréA (1967)  
Psoriasis à type d'érythème circiné récidivant de Bloch.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 74 : 689-695
- 15 : Becker E (1918)  
Ein Fall von Psoriasis pustulosa.  
Inauguraldissertation Berlin
- 15a: Beek CH (1951)  
On Impetigo herpetiformis.  
Dermatologica 102 : 145-151
- 15b: Beek CH (1952)  
Eine eigenartige Entstehungsart von Psoriasis.  
Zentr bl f Haut u Geschlechtskr 81 : 77
- 16 : Berger P (1969)  
Amyloidosis - a complication of pustular psoriasis.  
BritMed J 2 : 351-353
- 17 : Bernhardt R (1936)  
Psoriasis pustulosa (Typ Zumbusch). Beziehungen zu der  
Acrodermatitis continua Hallopeau und der  
Impetigo herpetiformis.  
Arch Derm Syph Berlin 174 : 190-212
- 18 : Beylot C, Bioulac B (1973)  
Psoriasis pustuleux généralisé du nourrisson et de l'enfant.  
A propos de 8 cas.  
Ann de Derm et Syph 100 : 121-140
- 19 : Beylot C, Bioulac B (1975)  
Psoriasis pustuleux type Zumbusch "exanthématique"  
chez un enfant de 5 ans.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 2 : 439-440
- 20 : Beylot C, Bioulac B (1976)  
Generalized pustular psoriasis in infants and children.  
Report of 27 cases.  
In: Psoriasis: Proc. of the Intl. Symp. Stanford Univ.  
Farber E, Cox AJ (eds), pp 171-179, Stanford Univ. Press
- 21 : Biquet V (1954)  
Un cas d'érythrodermie psoriasique récidivante avec  
arthropathies évoluant vers l'ostéolyse.  
Arch Belg Dermatol 10 : 58-61
- 22 : Bloch M (1907)  
Erythème circiné récidivant (dermatite herpétiforme),  
variété érythémateuse (2).  
Ann dermatol Syphiligr 8 : 126
- 23 : Bloch M (1922)  
Psoriasis pustulosa.  
Schweizer Med Wochenschr 52 : 572
- 24 : Boxley JD (1975)  
Generalized pustular psoriasis on withdrawal  
of clobetasol ointment.  
Brit Med J 11 : 225

- 25 : Brassine de la MF et al. (1981)  
HLA Antigens and types of psoriasis.  
In: Psoriasis: Proc. of the 3rd. Intl. Symp Stanford Univ.  
Farber E, Cox AJ (eds), pp 285-286, Stanford Univ.Press
- 26 : Brassine de la MF, Lachapelle JM (1976)  
Epidermal and dermal cell renewal in pustular  
psoriatic erythroderma.  
In: Psoriasis: Proc. of the 2nd Intl. Symp. Stanford Univ.  
Farber E, Cox AJ (eds), pp 368-370, Stanford Univ.Press
- 27 : Brassine de la MF, Couteaux-Dumont C (1972)  
Triated thymidine labelling of epidermis in pustular psoriasis.  
Arch Derm 106 : 768
- 28 : Braun-Falco O (1971)  
Dynamics of growth and regression in psoriatic lesions.  
In: Psoriasis: Proc. of the Intl. Symp. Stanford Univ.  
Farber E, Cox AJ (eds) Stanford Univ.Press
- 29 : Braun-Falco O (1976)  
Photochemotherapie der Psoriasis.  
Therapie der Gegenwart 115 : 989-998
- 30 : Braun-Falco O (1981)  
Biological effects of retinoids.  
In: Retinoids: advances in basic research and therapy.  
Orfanos CE, Braun-Falco O, Grupper C, Polano MK (eds)  
pp 509-514, Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- 31 : Braun-Falco O, Burg G (1970)  
Das entzündliche Infiltrat bei Psoriasis vulgaris.  
Eine zytochemische Untersuchung.  
Arch klin exp Derm 236 : 297-312
- 32 : Braun-Falco O, Burg G (1970)  
Zur Histochemie der Kapillaren bei Psoriasis vulgaris.  
Arch klin exp Derm 236 : 173-189
- 33 : Braun-Falco O, Burg G, Farber FM (1972)  
Psoriasis. Eine Fragebogenstudie bei 536 Patienten.  
Münch med Wschr 114 : 1105-1110
- 34 : Braun-Falco O, Christophers E (1974)  
Structural aspects of the initial psoriatic lesion.  
Arch Dermatol Forsch 251 : 95-110
- 35 : Braun-Falco O, Hofmann C, Plewig G (1978)  
Photochemotherapie: Ein neues therapeutisches Prinzip zur  
Behandlung der Psoriasis und anderer Hautkrankheiten.  
Münch med Wschr 120 : 401-402
- 36 : Braun-Falco O, Maciejewski W (1977)  
Electron Microscopical Study of Psoriasis Pustulosa.  
Arch Derm Res 260 : 167-178
- 37 : Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH (1984)  
In: Dermatologie und Venerologie  
3. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo  
S. 393-397, 464-469

- 38 : Braun-Falco O, Rassner G (1969)  
Psoriasis arthropathica aus dermatologischer Sicht.  
Therapiewoche 19 : 261-265
- 39 : Braun-Falco O, Rathjens B (1956)  
Histochemische Untersuchungen über das Verhalten von Zink  
in der Haut bei Psoriasis und anderen Hautkrankheiten.  
Dermatol Wochenschr 134 : 337-341
- 40 : Braun-Falco O, Schmoekel C (1977)  
The dermal inflammatory reaction in initial psoriatic lesions.  
Arch Dermatol Res 258 : 9-16
- 41 : Braun-Falco O, Weidner F (1968)  
Psoriasis vom Typ des Erythema annulare centrifugum  
mit Pustulation.  
Hautarzt 19 : 109-115
- 42 : Braverman MI, Cohen I, O'Keefe E (1972)  
Metabolic and ultrastructural studies in a patient  
with pustular psoriasis (von Zumbusch).  
Arch Derm Syph 106 : 189-196
- 43 : Braverman MI, Sibley J (1980)  
Role of microcirculation in the treatment and  
pathogenesis of psoriasis.  
Journ Invest Dermatol 74 : 251
- 44 : Breathnach SM, Curlington P (1980)  
Leukocyte migration and phagocytic function in psoriasis.  
Brit J Dermatol 102 : 728-729
- 45 : Bröckelschen HU, Holzmann H et al. (1976)  
Studies on calcium metabolism in psoriasis.  
In: Psoriasis: Proc. of the Intl. Symp. Stanford  
Farber E, Cox AJ (eds) pp 378-379, Stanford Univ. Press
- 46 : Calvert HI (1967)  
Pustular psoriasis (Typ Lapière)-(Annular centrifugal psoriasis).  
Brit J Dermatol 79 : 719-721
- 47 : Champion RH (1959)  
Generalized pustular psoriasis.  
Brit J Dermatol 71 : 284-390
- 48 : Chapman RS (1967)  
Amicrobial pustular dermatosis. - Psoriasis?  
Brit J Dermatol 79 : 68
- 49 : Chimenti S, Ackermann A (1981)  
Is subcorneal pustular dermatosis of Sneddon and  
Wilkinson an entity sui generis?  
Am J Dermatopath 3 : 363-376
- 50 : Civatte A (1924)  
Psoriasis and seborrheic eczema: pathological anatomy  
and diagnostic histology of the two dermatoses.  
Brit J Dermatol 36 : 461-476
- 51 : Copeman PW, Bold AM (1965)  
Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch)  
with episodic hypocalcemia.  
Proc of the Royal soc of Med 58 : 425-427

- 52 : Cormane RH, Hunyadi J, Hamerlinck F (1976)  
The role of lymphoid cells and polymorphnuclear leukocytes  
in the pathogenesis of psoriasis.  
J Dermatol 3 : 247-259
- 53 : Cormia FE, Noen MH (1953)  
Treatment of pustular psoriasis and pustular bacterid  
with guinacrine (Atabrine®).  
Arch Derm Syph 68 : 337-338
- 54 : Couteaux-Dumont M (1974)  
Psoriasis pustuleux annulaire chez un enfant de 3 ans.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiliqr 69 : 209-213
- 55 : Cram D (1981)  
Psoriasis: Current advances in etiology and treatment.  
J of the American Academy of Derm Vol. 4 : 1-13
- 56 : Cream JJ, Grimes SM, Roberts PD (1971)  
Subcorneal pustular dermatosis and Ig A myelomatosis.  
Brit Med J 1 : 550-553
- 57 : Crocker RH (1888)  
Diseases of the Skin.  
London, HK Lewis a.Co. p 128
- 58 : Crow KD, Hargreaves GR (1968)  
Infantile pustular psoriasis.  
Trans St.John's Hosp Derm Soc 54 : 42-45
- 59 : Danbolt H (1937)  
Kasuistischer Beitrag zur Frage Psoriasis pustulosa -  
Impetigo herpetiformis.  
Acta Dermatovenereol 18 : 151-163
- 60 : Dawson TA (1974)  
Tongue lesions in generalized pustular psoriasis.  
Brit J Dermatol 91 : 419-424
- 61 : Degos R, Civatte J, Arrouy M (1966)  
Psoriasis pustuleux à type d'érythème annulaire centrifuge (3 cas).  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiliqr 73 : 356-358
- 62 : Degos R, Civatte J, Belaich S (1967)  
Pustulose récidivante.  
Ann de Derm et Syph 94 : 404-405
- 63 : Degos R, Garnier G, Hewitt J (1953)  
Psoriasis pustuleux généralisé  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiliqr 60 : 51-52
- 64 : Degos R, Garnier G, Tourraine R (1954)  
Psoriasis pustuleux généralisé (3 cas).  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiliqr 61 : 302-303
- 65 : Degos R, Lorrat-Jacob B, Durand J (1953)  
Psoriasis pustuleux généralisé.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiliqr 60 : 449-450

- 66 : Dore SE (1928)  
Chronic, mild localized type of acrodermatitis perstans.  
Brit J Derm 11 : 12-15
- 67 : Drieschner P, Bolling R (1982)  
Psoriasis vom Typ des Erythema annulare centrifugum  
mit Pustulation.  
Acta Dermatol 8 : 107-110
- 68 : Duperrat B, Barety M (1974)  
Pustulose récidivante: Impetigo herpetiformis an  
psoriasis pustuleux.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 69 : 207-208
- 69 : Duperrat B, Pringuet R (1962)  
Psoriasis pustuleux suivi pendant 5 années. Développement  
précoce d'une rétraction réflexe des mains. Survenue été  
manifestations viscérales. Rôles éventuels d'une inoculation  
de facteurs psychiques.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 69 : 768-774
- 70 : Duverne J, Bonnayme R, Mournier R (1962)  
Psoriasis pustuleux récidivant polymorphe avec poussées fébriles  
manifestations viscérales et incide-ces psychosomatiques.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 69 : 774-778
- 71 : Ebert MH (1933)  
Psoriasiform eruptions with pustular exacerbations.  
Arch Derm Syph 27 : 933-950
- 72 : Eisenmann H, Mikhail G (1969)  
Pustular psoriasis of the scalp.  
Arch Derm Syph 100 : 598-600
- 73 : Ellis F (1930)  
Pustular psoriasis.  
Arch Derm Syph 33 : 963-966
- 74 : Farber E, Nall M (1971)  
Genetics of Psoriasis: Twin study.  
In: Psoriasis: Proc of the Intl. Symp. Stanford Univ.  
Farber E, Cox A (eds) Stanford Univ. Press
- 75 : Farber E, Null L (1981)  
The use of aromatic retinoids in psoriasis therapy: an overview  
of past, present and future developments.  
In: Orfanos CE, Braun-Falco O, Farber EM, Gruppner C, Polano MK (eds)  
Retinoids . Springer, Berlin Heidelberg N.Y. pp 515-519
- 76 : Feivel M, Cairns RH (1967)  
Impetigo herpetiformis ( or pustular psoriasis, or  
acrodermatitis continua Hallopeau).  
Brit J Dermatol 80 : 125-127
- 77 : Felix RH (1974)  
Cutaneous and ocular reactions to practolol.  
Brit Med J 4 : 321-324
- 78 : Fox RH, Shuster S (1965)  
Cardiovascular, metabolic and thermoregulatory disturbances  
in patients with erythrodermic skin diseases.  
Brit Med J 1 : 619-622

- 79 : Fraki JE, Jakob L (1981)  
Polymorphnuclear leukocyte functions in psoriasis.  
Clin Res 29 : 282 A
- 80 : Fredriksson T, Pettersom U (1978)  
Severe psoriasis - oral therapy with a new retinoid.  
Dermatologica 157 : 238-244
- 81 : Friedmann M (1933)  
Ein Fall von Impetigo herpetiformis.  
Arch Dermatol u Syph 165 : 457-468
- 82 : Fritsch PO, Hönigsmann H, Jaschke E, Wolff K (1978)  
Augmentation of oral methoxalen-photochemotherapy with  
an oral retinoic acid derivative.  
J Invest Derm 70 : 178-181
- 83 : Fritsch P, Rauschmeier W, Neuhofer J (1984)  
Response of psoriatic arthropathy to Arotinoid (Ro-131298)  
A pilot study. S. 329-332, In: Retinoid Therapy. A review  
of clinical and lab research. Ed. Culiffe WJ, Miller AJ,  
MTP Press Ltd. Lancaster, Boston, The Hague.
- 84 : From E (1975)  
Methotrexat pneumonitis in a psoriatic.  
Brit J Derm 93 : 107-109
- 85 : Frühwald R, Ramel E, Matras A, Riecke E, Földvari F (1936)  
Klinische Umfrage: Wie sind die Abgrenzungen zwischen  
Psoriasis pustulosa, Impetigo herpetiformis und Acrodermatitis  
continua zu beurteilen?  
Dermatol Wschr 102 : 322-328
- 85 : Galosi A, Braun-Falco O, Kummermehr J (1983)  
In: Psoriasis: Polymorphnuclear leucocytes and epidermal  
cell proliferation in psoriasis.  
Wright NA, Camplejohn RS, (eds) pp 296-299  
Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, N.Y.
- 87 : Gatti JC, Cardama JE, Gabrielli M, Cabrera H (1981)  
Treatment of severe forms of psoriasis with a retinoic acid  
derivative: Ro 10-9359  
In: Orfanos CE, Braun-Falco O, Farber EM, Gruppner C, Polano MK (eds)  
Retinoids: advances in basic research and therapy.  
Springer, Berlin, Heidelberg, N.Y. pp 185-191
- 88 : Glinki W, Jablonska S (1979)  
Continuous peritoneal dialysis for treatment of psoriasis.  
Arch Dermatol 265 : 337-341
- 89 : Goeckerman W (1932)  
Erythroderma psoriaticum: A review of 22 cases.  
JAMA 99 : 2102-2104
- 90 : Goerz G, Orfanos CE (1978)  
Systemic treatment of psoriasis with a new aromatic retinoid.  
Preliminary evaluation of a multicenter controlled study  
in the Federal Republic of Germany.  
Dermatologica 157 (Suppl.1) : 38-44

- 91 : Gollnick H, Orfanos CE (1985)  
Etretinat: Pro und Contra. Nutzen Risikoabwägung der system=  
ischen Retinoidtherapie bei Psoriasis und neuere Entwick=  
lungen: Freie aromatische Säure, Arotinoide.  
Hautarzt 36 : 2-9
- 92 : Gordon M, Pearlstein HH, Burgoon CF (1969)  
Pustular psoriasis (Zumbusch).  
Dermatologica 138 : 65-74
- 93 : Gottron H (1938)  
Psoriasis pustulosa nach Entbindung.  
Psoriasis pustulosa der Fingerendglieder.  
Zentralbl f Haut- u. Geschlechtskrankh 60 : 376
- 94 : Gottron H (1947)  
Individualpathologie in der Dermatologie.  
Deutsche Med Wschr 72 : 580-582
- 95 : Gougerot M (1932)  
Forme nouvelle de psoriasis: Forme de transition entre le  
psoriasis micro circinata de Jadassohn et le psoriasis  
pustuleux forme localisée et fixée.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 39 : 1623-1624
- 96 : Gougerot H, Civatte J (1939)  
Psoriasis pustuleux généralisé quéri par l'éosine.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 46 : 1448-1452
- 97 : Gougerot H, Eliascheff O (1932)  
Lésion érythémato squameuse et pustuleuse de l'émminence thénar,  
pouce, index. Acrodermatitis continua? Psoriasis?  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 39 : 1196-1199
- 98 : Graham T (1932)  
Generalized pustular psoriasis. Report of one case.  
Arch Derm Syph 25 : 208-217
- 99 : Greaves M (1982)  
Psoriasis and Leucotriene B<sub>4</sub> .  
Lancet II : 762-767
- 100: Grüneberg T (1952)  
Psoriasis in der Schwangerschaft.  
Hautarzt 3 : 155-159
- 101: Grütz G (1930)  
Röntgenkastration bei Impetigo herpetiformis.  
Strahlentherapie 35 : 501-512
- 102: Gschnait F (1982)  
Orale Photochemotherapie.  
pp 62,63,79, Springer, Wien, New York
- 103: Gschnait F, Konrad K, Hönigsmann H, Wolff K (1977)  
Photochemotherapie bei kortikosteroid- und  
methotrexatbehandelten Patienten.  
Hautarzt 28 : 632-637
- 104: Guilhou JJ, Malbos S, Meynandier J (1978)  
Traitement oral des psoriasis graves par un nouveau rétinoid  
aromatique / Ro 10-9359.  
Ann Dermatol Venereol 105 : 813-818

- 105: Hadida E, Beranger J (1956)  
Psoriasis pustuleux généralisé/arthropathique.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 63 : 40-41
- 106: Hadida E, Timsit E (1956)  
Impetigo herpetiforme de Hebra. Resultats du traitement  
par hydrocortisone.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 66 : 30-31
- 107: Hall AF (1944)  
Impetigo herpetiformis in the male; report of  
one case with response to sulfapyridine.  
Arch of Dermatol 50 : 107
- 108: Hollander L, Hecht J (1933)  
Pustular psoriasis (Acrodermatitè continuè of Hallopeau).  
Arch Derm Syph 28 : 288
- 109: Hallopeau M (1890)  
Sur une asphyxie locale des extremités avec polydactylie  
suppurative chronique et pouses éphémères de dermatite  
pustulose etc.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 420-421
- 110: Hallopeau M (1897)  
Sur un quatrième fait d'acrodermatite suppurative continue.  
Ann Derm Syph 81 (Suppl 3) 1277-1281
- 111: Hallopeau M (1898)  
Sur une nouvelle verieté de dermatose séborrhéique.  
Ann Derm Syph 82 : 350-353
- 112: Halprin K (1981)  
Skin cancer in patients with psoriasis.  
In:Psoriasis: Proceedings of the 3rd Intl.Symp.Stanford Univ.  
Farber E, Cox AJ (eds) pp 455-456,Stanford Univ Press
- 113: Hamann G (1936)  
Zur Klinik der Psoriasis pustulosa.  
Inauguraldissertation, Berlin
- 114: Hammarstöm S, Lindgren JA (1979)  
Arachidonic acid transformations in normal and psoriatic skin.  
J Invest Dermatol 73 : 180-183
- 115: Hamoshi T (1975)  
Die Kasserliche Behandlung der Psoriasis vulgaris.  
Inauguraldissertation, München
- 116: Hancock JA (1960)  
Surface manifestations of Reiter's disease in the male.  
Brit J Venereol Dis 36 : 36-39
- 117: Harst-Oostveen CJGR v.d. (1974)  
Psoriasis pustulosa typus erythema annulare centrifugum(Lapierre).  
Dermatologica 149 : 310
- 118: Haslund P (1913)  
Die Histologie der Psoriasis.  
Arch f Dermatol u Syph 88 : 428-492

- 119: Hebra F (1872)  
Über einige, während der Schwangerschaft, dem Wochenbette und bei  
Uterinalkrankheiten der Frauen zu beobachtende Hautkrankheiten.  
Wiener med Wschr 48 : 1198-1201
- 120: Hebra F (1874)  
In: Lehrbuch der Hautkrankheiten Bd.I  
Hrsg. Hebra F, Kaposi M, F Enke Verlag, Erlangen, S.341-381
- 121: Heidbreder G, Christophers E (1979)  
Therapy of psoriasis with retinoid plus PUVA:  
Clinical and histologic data.  
Arch Dermatol Res 264 : 331-337
- 122: Hellgren L (1976)  
Induction of generalizrd pustular psoriasis by topical use  
of betamethasone-dipropionate ointment in psoriasis.  
Ann of clin res 8 : 317-319
- 123: Henriksen L, Zachariae H (1972)  
Pustular psoriasis and arthritis in congenital  
psoriasiform erythroderma.  
Dermatologica 144 : 12-18
- 124: Hermann W, Pesch K (1964)  
Generalisierte Pustulose der Haut mit malignem Verlauf.  
Dermatol Wschr 149 : 368-378
- 125: Herold T (1937)  
Die nosologischen Beziehungen der Acrodermatitis continua  
suppurativa Hallopeau zur Psoriasis pustulosa und  
Impetigo herpetiformis.  
Inauguraldissertation Breslau
- 126: Heyn W (1927)  
Psoriasis pustulosa.  
Zentralbl f Haut- u Geschlechtskrankh 1 : 13
- 127: Hönigsmann H, Gschnait F, Konrad K, Wolff K (1977)  
Photochemotherapy for pustular psoriasis (von Zumbusch).  
Brit J Derm 97 : 119-126
- 128: Hönigsmann H, Wolff K, Gschnait F, Brenner W, Jaschke E (1980)  
Keratosis and non-melanoma skin tumors in  
long term photochemotherapy (PUVA).  
J Am Acad Dermatol 3 : 406-414
- 129: Hoffmann H (1922)  
Psoriasis pustulosa kombiniert mit Arthritis (Psoriasis arthritica).  
Zentralbl f Haut- u Geschlechtskrankh 4 : 323
- 130: Hofmann C, Plewig G, Braun-Falco O (1978)  
PUVA Therapie der Psoriasis pustulosa-Typ von Zumbusch.  
Dermatol Monatsschr 164 : 662-667
- 131: Hofmann C, Plewig G, Braun-Falco O (1977)  
Photochemotherapy der Psoriasis-klinische und histolog. Ergebnisse.  
Hautarzt 28 : 269-271

- 131a: Hofmann C, Plewig G, Braun-Falco O (1979)  
Bowenoid lesions, Bowen's disease and keratoacanthomas  
in long term PUVA treated patients.  
Brit J Derm 101 : 685-691
- 132: Hollander L, Hecht J (1933)  
Pustular psoriasis (Acrodermatitis continua of Hallopeau).  
Arch Derm Syph 28 : 288
- 133: Huriez C, Agache P, Bombart M (1963)  
Psoriasis pustuleux généralisé. Rechutes à type de pustulose  
spongiforme staphylococcique puis d'érythème  
annulaire centrifuge.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiliq 70 : 750-751
- 134: Huriez C, Desmons F, Struyve J (1970)  
Erythrodermie, psoriasis pustuleux, état rhumatismal  
chez un enfant de dix ans.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiliq 77 : 396-398
- 135: Ingram J (1958)  
Pustular psoriasis.  
AMA Arch Derm 77 : 314-318
- 136: Ingram J (1930)  
Acrodermatitis perstans and its relation to psoriasis.  
Brit J Derm 42 : 489-492
- 137: Jablonska S, Beutner E, Jarzabek-Chorzelska (1979)  
Ist die Psoriasis eine autoimmunologische Erkrankung?  
Hautarzt 30 : 634-639
- 138: Jadassohn J (1915)  
Psoriasis und verwandte Krankheiten.  
Med Klinik 39 : 1065-1070
- 139: Jadassohn J (1928)  
In: Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten.  
Julius Springer, Berlin s. 203-204
- 140: Kärcher KH (1957)  
Zur Symptomatologie und Ätiologie der Psoriasis pustulosa.  
Dermatol Wschr 135 : 133-140
- 141: Kahn S, Peterkin G, Mitchell P (1972)  
Juvenile generalized pustular psoriasis.  
Arch Dermatol 105 : 67-72
- 142: Kemer GM (1979)  
Psoriatic arthritis: A clinical, immunologic and  
HLA study of 100 patients.  
Semin Arthritis Rheum 9 : 75-97
- 143: Kaposi M (1887)  
Impetigo herpetiformis.  
Arch f Dermatol u Syph 19 : 273-287
- 144: Kaposi M (1893)  
Psoriasis grave. Psoriasis généralisée.  
Ann de Derm Syph 77 : 317, 960

- 145: Karvonen J (1975)  
HLA-Antigens in psoriasis with special reference to clinical type, age of onset, exacerbations after respiratory infections and occurrence of arthritis.  
Ann clin Res 7 : 301-311
- 146: Karvonen J, Tilikainen A, Lassus A (1975)  
HLA antigens in patients with persistent palmoplantar pustulosis and pustular psoriasis.  
Ann Clin Res 7 : 112-115
- 147: Katzenellenbogen I, Feuerman E (1966)  
Psoriasis pustulosa and Impetigo herpetiformis.  
Single or dual entity?  
Acta Dermatovenerol 46 : 86-93
- 148: Kawohl G, Szperalski B, Schröder JM, Christophers E (1980)  
Polymorphnuclear leucocyte chemotaxis in psoriasis: enhancement by self-activated serum.  
Brit J Derm 103 : 527-533
- 149: Kaye J, Shelley W (1961)  
Generalized pustular psoriasis in a child.  
JAMA 178 : 511-513
- 150: Keining E, Jung-Grimm H (1957)  
Über Acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau inversa.  
Dermatol Wschr 136 : 900-909
- 151: Kessens K (1950)  
Psoriasis pustulosa arthropathica.  
Zschr f Haut u Geschlkrh 8 : 323-324
- 152: Kingery P, Chinn H, Saunders T (1961)  
Generalized pustular psoriasis.  
AMA Arch Derm 84 : 913-919
- 153: King-Smith D (1932)  
Pustular psoriasis.  
Arch Derm Syph 25 : 178
- 154: Koch F (1952)  
Zur Frage der Identität von Impetigo herpetiformis, Psoriasis pustulosa und Psoriasis vulgaris.  
Hautarzt 3 : 165-168
- 155: Koch G (1964)  
Kasuistische und häufigkeitsanalytische Studie über die klassische Form der Psoriasis pustulosa.  
Inauguraldissertation Homburg/Saar
- 156: Königabeck M (1917)  
Über stark exsudative Psoriasis mit Pustelbildung, speziell der Hände, Füße und Nägel.  
Inauguraldissertation München
- 157: Kogoj F (1938)  
Die spongiforme (schwammartige) Pustel.  
Dermatol Wschr 107 : 1485-1487

- 158: Kogoj F (1951)  
Das klinische und histologische Bild der Acrodermatitis continua.  
Arch f Dermatol Syph 193 : 417-433
- 159: Korting GW, Denk R (1974)  
Dermatologische Differentialdiagnose.  
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York S.443-445
- 160: Kren (1911)  
Atypische Psoriasis.  
Wiener klin Wschr 34 : 1143-1151
- 161: Kren (1911)  
Psoriasis mit pustulösen Attacken.  
Arch Derm Syph 109 : 228
- 162 : Krueger G (1981)  
Psoriasis: Current concepts of its etiology and Pathogenesis.  
Year Book of Dermatology pp 13-70
- 163: Landry M, Muller S (1972)  
Generalized pustular psoriasis.  
Arch Dermatol 105 : 711-716
- 164: Lapiere S (1958)  
A propos d'un cas d'Impetigo herpetiforme.  
Arch Belges Derm Syph 112 : 146-159
- 165: Lapiere S (1959)  
Les psoriasis récidivantes à poussées d'éléments érythémato-  
squameux évoluant en quelques jours.  
Minerva Derm 34 : 270-271
- 166: Lapiere S (1961)  
Les dermatoses à pustules spongieuses multiloculaires.  
Ann Dermatol 88 : 481-506
- 167: Lapiere S (1961)  
Nosologie des dermatoses à pustules sous-cornées amicrobiennes.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiliq 69 : 670-674
- 168: Lassus A (1980)  
Systemic treatment of psoriasis with an oral  
retinoic acid derivative (Ro 10-9359).  
Brit J Derm 102 : 195-202
- 169: Laugier P, Worringier F (1962)  
Images cliniques et histologiques des pustuloses  
d'interprétation difficile.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiliq 68 : 768-775
- 170: Laurahanta J, Javakovsky T, Lassus A (1981)  
A clinical evaluation of the effects of an aromatic  
retinoid (Tigason<sup>®</sup>), combination of retinoid and PUVA  
and PUVA alone in severe psoriasis.  
Brit J Dermatol 104 : 325-332
- 171: Lazarus GS (1979)  
Psoriasis, polymorphonuclear leucocytes and lithium carbonate.  
Arch Dermatol (Editorial) 115 : 1183-1186

- 172: Leavell UW, Yarb JW (1970)  
Hydroxyurea: A new treatment for psoriasis.  
Arch Dermatol 102 : 144-150
- 173: Le Coulant MP (1962)  
Introduction à l'étude des pustuloses dite amicrobiennes.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 69 : 47-67
- 174: Leibiger C, Jakobi H (1967)  
Psoriasis pustulosa vom Typ Zumbusch im Kindesalter.  
Hautarzt 8 : 168-171
- 175: Lekovic B, Dostanic I (1982)  
Behandlung der pustulösen und erythrodermischen Psoriasis  
mit PUVA Therapie und Methotrexat.  
Hautarzt 33 : 284-285
- 176: Leonhardi H, Michels P (1958)  
Impetigo herpetiformis: ein Symptom des Kalziummangels.  
Arch klin exp Derm 207 : 251-254
- 177: Leszczynski R (1928)  
Klinische Beiträge zur Kenntnis der Pathogenese  
der Impetigo herpetiformis.  
Arch f Derm u Syph 156 : 102-121
- 178: Levene GM (1972)  
Generalized pustular Psoriasis.  
Trans St John's Hosp Derm Soc 58 : 327
- 179: Lever WF (1954)  
In: Histopathology of the skin.  
2nd Ed. Lippincot, Philadelphia, Montreal S. 101-103
- 180: Lindgren S, Groth O (1976)  
Generalized pustular psoriasis. Report of 13 cases.  
Acta Dermatovenerol 56 : 139-147
- 181: Lindgren S, Stendahl O (1976)  
Phagocytic activity of polymorphnuclear leucocytes  
in generalized pustular psoriasis.  
Acta Dermatovenerol 56 : 229-233
- 182: Lowe HJ, Ridgeway HB (1978)  
Generalized pustular psoriasis precipitation  
by lithium carbonate.  
Arch Dermatol 114 : 1788-1789
- 183: Luderschmidt Ch, Balda BR (1983)  
Morbus Reiter. Erfolgreiche Kombinationschemotherapie  
mit Methotrexat, Etreinat und Prednisolon.  
Münch med Wschr 125 : 936-940
- 184: Lukacs I, Braun-Falco O (1972)  
Zur Wirkungsweise von Glukokortikosteroiden in der Epidermis.  
Arch Derm Forsch 243 : 326-334
- 185: Juvenile generalized pustular psoriasis.  
Brit J Derm 93 : 40

- 186: Mackie R, Burton J (1974)  
Pustular psoriasis in association with renal amyloidosis.  
Brit J Dermatol 90 : 567-571
- 187: Macmillan AL (1973)  
Generalized pustular drug rash.  
Dermatologica 146 : 285-291
- 188: Macmillan AL, Champion RH (1973)  
Generalized pustular psoriasis treated with Dapsone.  
Brit J Dermatol 88 : 183-185
- 189: Mahrle G, Schulze HJ, Steigleder GK (1985)  
Dithranol und kombinierte Behandlungsverfahren: Pro und Contra.  
Hautarzt 36 : 34-39
- 190: Maleville J, et al. (1975)  
Pustuloses amicrobiennes et calcémie. Psoriasis pustuleux  
généralisé, type Zumbusch contemporain d'une hypocalcémie  
chez un insuffisant rénal chronique en hémodialyse.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 82 : 593-596
- 191: Marcusson J (1979)  
Psoriasis and arthritic lesions in relation to  
the inheritance of HLA genotypes.  
Acta Dermatovenerol Suppl 82 59 : 4-48
- 192: Margarot J, Lonjon M (1929)  
Psoriasis pustuleux zoniforme.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 65 : 193-198
- 193: Marghescu S (1985)  
Die örtliche Behandlung der Psoriasis mit Glukokortikosteroiden.  
Hautarzt 36 : 47-49
- 194: Marghescu S, Braun-Falco O (1970)  
Quantitatives Verhalten von Immunglobulinen  
und Komplement bei Psoriasis.  
Arch klin exp Derm 238 : 417-428
- 195: Marghescu S, Lubach P, Rudolph O (1982)  
Die Therapie der Psoriasis mit Retinoid.  
Ztschr Hautkrankheiten 57 : 1410-1413
- 196: Marill FG, Vodov I (1974)  
Psoriasis pustuleux chez des enfants.  
Remarque à propos de cinq cas.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 81 : 590-594
- 197: Marks R, Gold S (1968)  
Erythema-annulare like pustular psoriasis.  
Brit J Dermatol 88 : 128-129
- 198: Marson G (1955)  
Contributio alla studia della psoriasi pustulosa.  
Minerva Derm 30 : 398-401
- 199: Mashkilleyson L, Mashkilleyson N (1983)  
Vergleich von Re-PUVA und aromatischem Retinoid (Ro 10-9359)  
mit Methotrexat bei schweren Psoriasisformen.  
Hautarzt 34 : 229-230

- 200: Massicot P (1982)  
Pustulose éxanthématique amicrobienne ou psoriasis pustuleux généralisé de l'enfant. A propos de deux cas.  
Ann Pediat 29 : 60-63
- 201: Mc Fayden T, Lyell A (1971)  
Coagulase positive staphylococci in pustular psoriasis: evidence for bacteremia and good response to treatment.  
Intl. Symp. on Psoriasis, Stanford. pp 79-81
- 202: Mc Fayden T, Lyell A (1971)  
Successful treatment of generalized pustular psoriasis (v. Zumbusch) by systemic antibiotics controlled by blood culture.  
Brit J Dermatol 85 : 274-276
- 203: Milian G, Katchoura (1933)  
Psoriasis pustuleux généralisé.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 40 : 851-852
- 204: Mizuno N, et al. (1976)  
8-Methoxypsoralen photochemotherapy of pustular psoriasis of v. Zumbusch.  
Proc of the Intl Symp on Psoriasis, Stanford. 8.471
- 205: Möslin P (1958)  
Impetigo herpetiformis, Psoriasis pustulosa, Acrodermatitis continua Hallopeau.  
Arch klin exp Derm 208 : 410-449
- 206: Moll JM (1979)  
The clinical spectrum of psoriatic arthritis.  
Clin Orthop 143 : 66-75
- 207: Moschella SL, Greenwald M (1973)  
Psoriasis with Hydroxyurea.  
Arch Dermatol 107 : 363-368
- 208: Moulin G, Jeune R, Valignat P, Bréhard J (1974)  
La langue dans l'acrodermatite de Hallopeau.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 81 : 594-600
- 209: Müller SA, Kitzmiller KW (1962)  
Generalized pustular psoriasis: report of two cases.  
Acta Dermatovenerol 42 : 504-512
- 210: Muna Matta (1974)  
Blood and pustule culture in pustular psoriasis.  
Brit J Dermatol 90 : 309-312
- 211: Munro (1898)  
Note sur l'histopathologie du psoriasis.  
Ann Derm Syph 9 : 961-967
- 212: Muston HL, Conceicao S (1978)  
Remission of psoriasis during hemodialysis.  
Brit Med J 1 : 480-481
- 213: Neumann E, Hard S (1974)  
The significance of the epidermal sweat duct unit in the genesis of pustular psoriasis (Zumbusch) and the microabscess of Munro-Sabouraud.  
Acta Dermatovenerol 54 : 141-146

- 214: Ngoc-Luu Dang (1977)  
Zytostatika und Immunsuppressiva in der Behandlung der Psoriasis.  
Inauguraldissertation München
- 215: Nielsen J, Zachariae H (1973)  
Chromosome aberrations in severe Psoriasis.  
Acta Dermatovenerol 53 : 192-194
- 216: Norrlind R (1954)  
A case of psoriasis pustulosa after an anquina tonsillaris.  
Acta Dermatovenerol 34 : 122-123
- 217: Novotny F (1976)  
Buthiopurine for the internal treatment and prevention of  
relapses in severe forms of psoriasis.  
Proc of the 2nd Intl Symp on psoriasis Stanford  
Stanford Univ Press, pp 432-434
- 218: Nyfors A, Poulsen H (1976)  
Liver biopsies from psoriatics related to methotrexate  
therapy . Two findings before and after methotrexate  
therapy in 88 patients. A blind study.  
Acta Pathol Microbiol Scand 84 : 262-270
- 219: Ogawa M, Baughman R, Clendenning W (1969)  
Generalized pustular psoriasis - induction by  
topical use of coal tar.  
Arch Dermatol 99 : 671-673
- 220: Oleffe J (1982)  
Psoriasis pustuleux: aspect de Lyell et test de transformation  
lymphoblastique positive an Ro 10-9359.  
Dermatologica 165 : 445-446
- 221: Orfanos CE (1981)  
Oral retinoids in psoriasis, current clinical experiences  
and possible mechanisms of action.  
In: Psoriasis: Proceedings of the 3rd Intl Symp Stanford  
Farber E, Cox E (eds), pp 197-207, Stanf. Univ. Press
- 222: Orfanos CE, Landes E, Bloch PH (1978)  
Traitement du psoriasis pustuleux par un nouveau rétinoïd  
aromatique (Ro 10-9359). A propos de 9 cas généralisés  
et 8 cas localisés.  
Ann Dermatol Venereol 105 : 807-811
- 223: Orfanos CE, Pullmann H, Sterry W, Künzing M (1978)  
Retinoid-PUVA (Re-PUVA). Systemische Kombinationsbehandlung  
bei Psoriasis.  
Z Hautkrankheiten 53 : 494-504
- 224: Orfanos CE, Runne U (1976)  
Systemic use of a new retinoid with and without  
dithranol treatment in generalized psoriasis.  
Brit J Dermatol 95 : 101-103
- 225: Petzold DG, Braun-Falco O, Wenig KH (1970)  
Effects of plastic foil occlusion on psoriatic lesions.  
Arch klin exp Derm 238 : 160-168
- 226: Pindborg JJ, Gorlin RJ, Asboe-Hansen G (1963)  
Reiter's Syndrome.  
oral Surgery 16 : 551-556

- 227: Pinkus H, Mehregan A (1966)  
The primary histologic lesion of seborrheic dermatitis and psoriasis.  
J Invest Derm 46 : 106-116
- 228: Prakken JR (1957)  
Rhythmisch verlaufende Eruptionen bei Psoriasis pustulosa.  
Dermatologica 115 : 616-622
- 229: Rahamimoff P, Muhsam H (1956)  
Some observations of diseases on 1246 cases of geographic tongue.  
AMA J of diseases of children 93 : 519-524
- 230: Rajka G, Thune PO (1979)  
On erythema-annulare-centrifugum type of psoriasis.  
Acta Dermatovenereol (Suppl) 85 : 143-145
- 231: Reiter H (1916)  
Über eine bisher unerkannte Spirochäteninfektion  
(Spirochaetosis arthritica).  
Dt med Wschr 42 : 1535-1537
- 232: Reshad H, Hargraves GK, Vickers CF (1983)  
Generalized pustular psoriasis precipitated by phenylbutazone and oxyphenbutazone.  
Brit J Dermatol 108 : 111-113
- 233: Resnek JS, Cram DL (1973)  
Erythema-annulare like pustular psoriasis.  
Arch Dermatol 108 : 687-688
- 234: Risum G (1973)  
Psoriasis exacerbated by hypoparathyroidism with hypocalcemia.  
Brit J Derm 89 : 309-312
- 235: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJ (1977)  
In: Textbook of Dermatology, 3rd Edition, pp 1357-1363  
Blackwell Scientific Publ. Oxford, London, Edinburgh
- 236: Rosenthal O (1893)  
Über typische und atypische Psoriasis.  
Arch f Derm u Syph 25 : 79-114
- 237: Rothmann S, Creary JH (1949)  
Pustular psoriasis. Healed after tobacco juice soaks.  
Arch Derm Syph 60 : 897-898
- 238: Rothstein G, Clarkson D (1978)  
Effect of lithium on neutrophil mass production.  
New Engl J Med 298 : 178-180
- 239: Russel T (1972)  
Histocompatibility (HLA) antigens associated with psoriasis.  
New Engl J Med 287 : 738-739
- 240: Ryan TJ (1980)  
Microcirculation in psoriasis: blood vessels, lymphatics and tissue fluid.  
Pharmacol Ther 10 : 27-64

- 241: Ryan TJ, Baker H (1969)  
Systemic corticosteroids and folic acid antagonists in the treatment of generalized pustular psoriasis. Evaluation and prognosis based on the study of 104 cases.  
Brit J Derm 81 : 134-145
- 242: Ryan TJ, Baker H (1971)  
The prognosis of generalized pustular psoriasis.  
Brit J Derm 85 : 407-411
- 243: Samman PD (1976)  
In: Nagelerkrankungen (Hrsg. Samman PD) S. 16-23  
Springer, Berlin, Heidelberg New York
- 244: Sanchez N, Perry H et al. (1983)  
Subcorneal pustular dermatosis and pustular psoriasis.  
Arch Dermatol 119 : 715-721
- 245: Schaefer R (1927)  
Über Psoriasis pustulosa (von Zumbusch).  
Dermatol Ztschr 33 : 49-57
- 246: Schardorn E (1927)  
Über Impetigo herpetiformis.  
Arch f Derm u Syph 132 : 108-112
- 247: Schmoll M, Henseler T, Christophers E (1978)  
Evaluation of PUVA, topical corticosteroids and the combination of both in the treatment of psoriasis.  
Brit J Derm 99 : 693-702
- 248: Schoch EP, Cuisten CH (1955)  
The effect of salizylazosulfapyridine (Azulfidine®) on pustular acne vulgaris and certain other dermatoses.  
J invest Derm 25 : 123-130
- 249: Schoefinius H, Braun-Falco O, Steinbauer-Rosenthal I, Wank R, Scholz S, Albert ED (1974)  
Histokompatibilitätsantigene (HLA) bei Psoriasis.  
Dtsche med Wschr 99 : 440-444
- 250: Schuppener HJ (1958)  
Ausdrucksformen pustulöser Psoriasis.  
Dermatol Wschr 138 : 841-854
- 251: Schuppener HJ (1960)  
Das klinisch Bild der Schleimhautbeteiligung bei Psoriasis pustulosa.  
Arch klin exp Derm 208 : 600-614
- 252: Schuppener HJ, Kober G (1957)  
Psoriasis pustulosa Typ Zumbusch.  
Dermatol Wschr 136 : 953-966
- 253: Sedgwick J, Bergstresser P (1980)  
Increased granulocyte adherence in psoriasis and psoriatic arthritis.  
J Invest Derm 74 : 81-84
- 254: Seier E (1932)  
Psoriasis pustulosa.  
Zbl f Haut u Geschlkrkh 48 : 104

- 255: Shelley WB (1967)  
Generalized pustular psoriasis induced by Potassium iodide-  
a postulated role for dihydrofolic reductase.  
JAMA 201 : 1009-1014
- 256: Shelley WB, Kirschbaum JO (1961)  
Generalized pustular psoriasis.  
Arch Dermatol 84 : 73-78
- 257: Shuster S, Marks J (1965)  
Dermatogenic enteropathy. A new cause of steatorrhea.  
Lancet, 1367-1369
- 258: Sidi EM, Bourgeois-Spinasse J (1965)  
Psoriasis pustuleux avec poussées évolutives tantot  
circiné (typ Milian-Katchoura) tantot  
pustuleux généralisé (typ Zumbusch).  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 71 : 836-838
- 259: Skoven I, Thormann J (1979)  
Lithium compound treatment and psoriasis.  
Arch Dermatol 115 : 1185-1187
- 260: Sneddon I, Wilkinson D (1956)  
Subcorneal pustular dermatosis.  
Brit J Derm 68 : 385-394
- 261: Sneddon I, Wilkinson D (1979)  
Subcorneal pustular dermatosis.  
Brit J Derm 100 : 61-67
- 262: Soltermann W (1958)  
Familiäre Psoriasis pustulosa unter dem Bilde  
der Impetigo herpetiformis.  
Dermatologica 116 : 313-330
- 263: Sondergaard J et al. (1976)  
Aggravation of psoriasis and occurrence of psoriasiform  
cutaneous eruptions induced by practolol (Eraldin®).  
Acta Dermatovenereol 56 : 239-243
- 264: Stadler R, Orfanos CE (1981)  
Erythema annulare centrifugum mit Pustulation.  
Erfolgreiche orale Retinoidtherapie.  
Hautarzt 32 : 564-566
- 265: Stankler L (1969)  
Pustular psoriasis and amyloidosis.  
Brit Med J 2 : 695
- 266: Stein KM, Shelley WB, Weinberg RA (1971)  
Hydroxyurea in the treatment of pustular psoriasis.  
Brit J Dermatol 85 : 81-85
- 267: Stern RS, Laird N, Melski J, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL  
(1984)  
Cutaneous squamous-cell carcinoma in patients treated with PUVA.  
New Engl J Med 310 : 1156-1161
- 268: Stevancović DV (1969)  
Erythematous squamous and pustular spongiform eruption.  
Dermatologica 138 : 379-390

- 269: Strandberg J (1924)  
Acrodermatitis continua Hallopeau.  
Acta Dermatovenereol 6 : 314-325
- 270: Streitmann B (1955)  
Beitrag zur Klinik und Histologie der Psoriasis pustulosa.  
Ztschr f Haut u Geschlkrankh 19 : 65-75
- 271: Sulzberger MB (1939)  
Effect of treatment with sulfapyridine in  
Acrodermatitis continua(Hallopeau).  
Arch Dermatol 40 : 853-858
- 272: Svejgaard A, Staub-Nielsen L (1974)  
HLA in psoriasis vulgaris and in pustular psoriasis -  
population and family studies.  
Brit J Dermatol 91 : 145-153
- 273: Szodoray L (1948)  
Zur Psoriasis pustulosa.  
Ztschr f Haut u Geschlkrankh 4 : 304
- 274: Tagami H, Ofuji S (1977)  
Demonstration of C3 cleavage product in leukotactic  
substances of scale extract from pustular psoriasis.  
Brit J Derm 96 : 94-95
- 275: Tamisier JM, Ducombs G, Borron G (1973)  
Psoriasis éruptif atyp d'érythème annulaire centrifuge  
chez un enfant.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiliqr 80 : 147-147
- 276: Tan RS (1974)  
Acute generalized pustular bacterid.  
Brit J Derm 91 : 209-214
- 277: Témime MP, Privat Y, Benne M (1966)  
Psoriasis époussées successives prenant des aspects  
érythrodermique pustuleux et de typ annulaire centrifuge.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiliqr 73 : 502-509
- 278: Témime MP, Privat P, Vallette P (1970)  
Le méthotrexate dans le psoriasis.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiliqr 77 : 398-400
- 279: Témime MP, Tramier G, etal. (1961)  
Grand pustulose spongiorme avec hydrarthrose du genou:  
psoriasis ou syndrome de Reiter?  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiliqr 68 : 702-705
- 280: Tielsch R (1962)  
Zur Differentialdiagnose Impetigo herpetiformis -  
Psoriasis pustulosa.  
Dermatol Wschr 145 : 305-313
- 281: Tolman MM, Moschella SL (1960)  
Pustular psoriasis (Zumbusch)  
Archs Dermatol 81 : 400-404
- 282: Tryb A (1934)  
Psoriasis pustulosa et vesiculosa.  
Arch Derm Syph 170 : 383-388

- 283: Ullman S (1980)  
Deposits of immunoglobulin and complement in psoriasis lesions.  
J cutan path 7 : 271-275
- 284: Usher B (1933)  
Psoriasis of the mucous membranes.  
Arch Derm Syph 28 : 488-496
- 285: Vanderveen EE et al. (1982)  
Methotrexate and Etrinate as concurrent therapies  
in severe psoriasis.  
Arch Dermatol 118 : 660-662
- 286: Vickers HR, Sneddon IB (1963)  
Psoriasis and hypoparathyroidism.  
Brit J Derm 75 : 419-420
- 287: Vohwinkel KH (1936)  
Psoriasis pustulosa und ihre Behandlung mit AT 10.  
Dermatol Wschr 103 : 101-104
- 288: Volk R (1911)  
Über atypische Psoriasisformen.  
Wiener klin Wschr 34 : 1207-1213
- 289: Voorhees JJ, Marcello CL, Duell EA (1975)  
Cyclic AMP, cyclic GMP and glucocorticoids as potential  
metabolic regulators of epidermal proliferation and differentiation.  
J Invest Dermatol 65 : 179-189
- 290: Voorhees JJ, Orfanos CE (1981)  
Oral retinoids. Broad spectrum dermatologic  
therapy for the 1980 s.  
Arch Dermatol 117 : 418-421
- 291: Walsdorfer U, Christophers E, Schröder J-M (1983)  
Methotrexate inhibits polymorphonuclear leukocyte  
chemotaxis in psoriasis.  
Brit J Dermatol 108 : 451-456
- 292: Warren D, Winney RJ, Beveridge G (1974)  
Oligemia, renal failure and jaundice associated  
with acute pustular psoriasis.  
Brit Med J 2 : 406-408
- 293: Wendt S (1932)  
Psoriasis pustulosa.  
Zbl f Haut u Geschlkrankh 41 : 683
- 294: White S, Newcomer V (1972)  
Disturbance of HLA-Antigen frequency in psoriasis.  
New Engl J Med 287 : 740-743
- 295: Wolff K, Gschnait F, Hönigsmann H, Konrad K, Stinql G,  
Wolff-Schreiner E, Fritsch P (1977)  
Oral photochemotherapy - results, follow up and pathology.  
In: Psoriasis: Proc of the 2nd Intl Symp Stanford,  
Farber EM, Cox A (eds) Stanford Univ. Press
- 296: Wolff K (1981)  
Subcorneal pustular dermatosis is not pustular psoriasis.  
Am J Dermatopath 3 : 381-382

- 297: Wolff K (1985)  
Photochemotherapie (PUVA): Pro und Contra.  
Hautarzt 36 : 25-33
- 298: Wolska H, Jablonska S, Bounameaux Y (1983)  
Etretinate in severe psoriasis. Results of double-blind  
study and maintenance therapy in pustular psoriasis.  
J Am Acad Dermatol 9 : 883-889
- 299: Wright V (1959)  
Psoriatic arthritis.  
AMA Arch Dermatol 80 II : 27-35
- 300: Wright V (1978)  
Seronegative polyarthritis: A unified concept.  
Arthritis Rheum 21 : 619-633
- 301: Wrong NM (1933)  
Pustular psoriasis.  
Arch Derm Syph 28 : 682-687
- 302: Yasuda Toshiaki, Ito M, Mizuno A, Kitamura N, Ohtaki N (1976)  
Internal factors and pustular psoriasis.  
Intl. Symposium on Psoriasis, Stanford 23 : 140-145
- 303: Zachariae H (1976)  
Significance of the pustular reaction in psoriasis.  
Intl. Symp on Psoriasis, Stanford Univ Press 23 : 163-170
- 304: Zachariae H (1985)  
Orale Methotrexattherapie: Pro und Contra.  
Hautarzt 36 : 10-12
- 305: Zachariae H, Kragballe K, Søgaaard H (1980)  
Methotrexate induced liver cirrhosis.  
Brit J Dermatol 102 : 407-412
- 306: Zachariae H, Overgaard-Petersen H (1977)  
HLA-antigens in pustular psoriasis.  
Dermatologica 154 : 73-77
- 307: Zachariae H et al. (1980)  
HLA-antigens in methotrexate-induced liver cirrhosis.  
Acta Dermatovenereol 60 : 165-166
- 308: Zala L, Hunzinger T (1984)  
Lokalisierte Form der Psoriasis vom Typ des  
Erythema-annulare-centrifugum mit Pustulation.  
Hautarzt 35 : 53-55
- 309: Zaun H (1985)  
Orale Glukokortikosteroidtherapie bei Psoriasis vulgaris:  
Pro und Contra.  
Hautarzt 36 : 13-15
- 310: Zaun M (1964)  
Psoriasis pustulosa Typ Zumbusch.  
Arch klin exp Dermatol 221 : 85-96

- 311: Ziemann H (1916)  
Über Impetigo herpetiformis.  
Dermatol Wschr 63 : 1142-1147
- 312: Zumbusch L (1910)  
Psoriasis und pustulöses Exanthem.  
Arch Derm Syph 99 : 335-346



#### DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. O. Braun-Falco danke ich ganz besonders für die Überlassung des Themas, für die vielen Anregungen und die Bereitschaft, anstehende Probleme und Fragen ausführlich zu besprechen.

Dr. Galosi danke ich für seine Einführung in die Bibliothek und das Archiv der Klinik, sowie die erste Korrektur.

Meinem Mann Dr. Berthold danke ich vielmals für das Schreiben des Manuskripts und für sein Interesse an dieser Arbeit.

## Lebenslauf

- 10.2.1953: Geburt in München  
Eltern: Prof.Dr. William E. Griffith  
(Center for International Studies, Massachusetts Institute of Technology) und  
Ingeborg M. Griffith, geb. Ehrhardt, wohnhaft in Lexington Mass. U.S.A.
- 1958-1963: Besuch der Volksschule in München, Lexington und Bonn.
- 1963-1968: Willy-Graf Gymnasium in München und Buckingham Highschool in Cambridge Mass.
- 1969-1974: Kunststudium an der Museum Art School, Boston und der Blochererschule München.
- 1975: Eheschließung mit Dr. Ulrich Berthold
- 1976: Geburt unserer Tochter. Erlangung der Hochschulreife an der University of Maryland in München.
- 1978: Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München.
- März 1980: Physikum
- März 1981: Erster Abschnitt des Staatsexamens
- 1982: Geburt unseres Sohnes
- März 1983: Zweiter Abschnitt des Staatsexamens
- Mai 1983-
- April 85: Verfassung der Inauguraldissertation bei Prof.Dr. Dr.h.c. O.Braun-Falco.
- April 1985-
- März 1986: MPJ Studentin in der Chirurgischen Klinik, Krankenhaus München Harlaching, der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München und in der Medizinischen Klinik, Krankenhaus München Schwabing.
- April 1986: Dritter Abschnitt des Staatsexamens,







